

Boletín informativo de Farmacovigilancia de Extremadura.

Número 27. Noviembre 2019.

Edita: Dirección General de Salud Pública. Centro Autonómico de Farmacovigilancia. Servicio Extremeño de Salud.

Autores: Eva M^a Trejo Suárez, Julián Mauro Ramos Aceitero.
Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura. Subdirección de Epidemiología.
Dirección General de Salud Pública. Servicio Extremeño de Salud

Contenido:

- 1.- Seguridad de Sacubitrilo/Valsartan.
- 2.- Resúmenes de Notas informativas del año 2019 emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
3. Cartas dirigidas a los profesionales sanitarios.

* Recordatorio:

RAM; ¿qué y cómo notificar?, ¿dónde encontrar tarjetas amarillas?

1. Seguridad de Sacubitrilo/Valsartan

Sacubitrilo/ Valsartan (SAC/VAL) es un inhibidor de la neprilisina con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA-II), autorizado en 2015 para el tratamiento en adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida. Actualmente hay 2 medicamentos comercializados que contienen SAC/VAL sujetos a seguimiento adicional (triángulo negro invertido): **Entresto ▼ y Neparvis ▼**.

SAC/VAL no se debe administrar de forma conjunta con un inhibidor de la ECA o un ARA II, sino como sustitución. Debido al riesgo potencial de angioedema cuando se usa de manera concomitante con un IECA, el

tratamiento con SAC/VAL no se debe iniciar hasta al menos 36 horas después de la interrupción del tratamiento con un IECA. El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con PAS <100 mmHg o con niveles de potasio sérico >5,4 mmol/l (8)8.

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes, uso concomitante con IECA, antecedentes conocidos de angioedema relacionado con el tratamiento con IECA o ARA-II, angioedema hereditario o idiopático, insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar, colestasis segundo y tercer trimestre del embarazo.

No se recomienda la combinación de SAC/VAL junto con inhibidores directos de la renina como aliskireno. La combinación de SAC/VAL con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o en pacientes con insuficiencia renal [tasa de filtración glomerular (TFG) <60 ml/min/1,73m²].

Según el informe de posicionamiento de la AEMPS, los pacientes podrán usar este fármaco si cumplen los cuatro criterios siguientes simultáneamente: FEVI<35%, niveles elevados de BNP o NT-pro BNP, sintomáticos y tengan IC grado II-III de la NYHA, en tratamiento a dosis máximas de IECA o ARA-II + beta-

bloqueantes y antagonistas de la aldosterona (salvo intolerancia o contraindicación a los mismos) y con una evidencia clara de beneficio clínico.

Los objetivos del tratamiento para los pacientes con ICC son mejorar el estado clínico, la capacidad funcional y la calidad de vida, prevenir las hospitalizaciones y reducir la mortalidad.

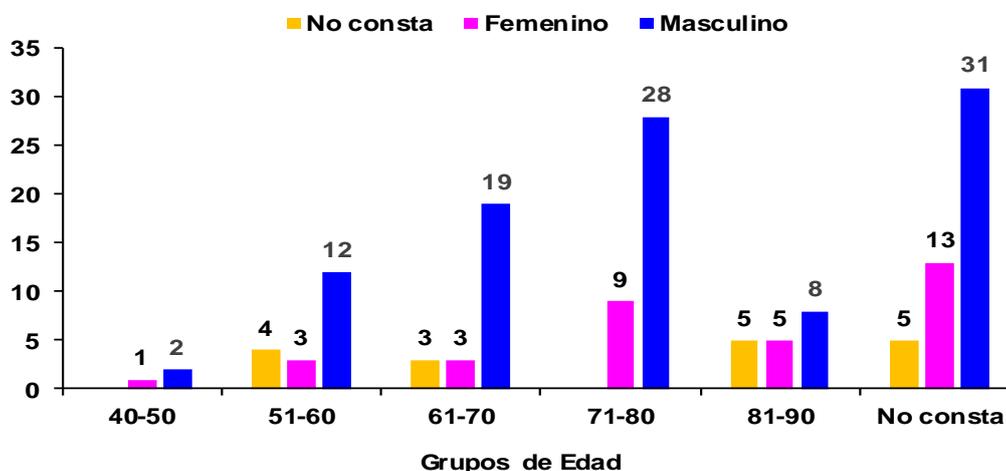
Es necesaria una dosificación escalonada de SAC/VAL supervisada mediante el control de la presión arterial, potasio sérico y efectos adversos, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Notificaciones en FEDRA (base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia).

A fecha de 31.05.2019 se han recibido en FEDRA 151 notificaciones que contienen 286 sospechas de reacciones adversas (RA) (media 1,9 RA/notificación), de SAC/VAL. El 58,9% son graves y el 7,9 % de estas resultaron

mortales. El rango de edad de los pacientes oscila entre 43 y 88 años (en 48 pacientes no consta) y la edad media es 70,4. Hay 100 varones, 34 mujeres y 17 en las que no consta sexo (Grafica 1).

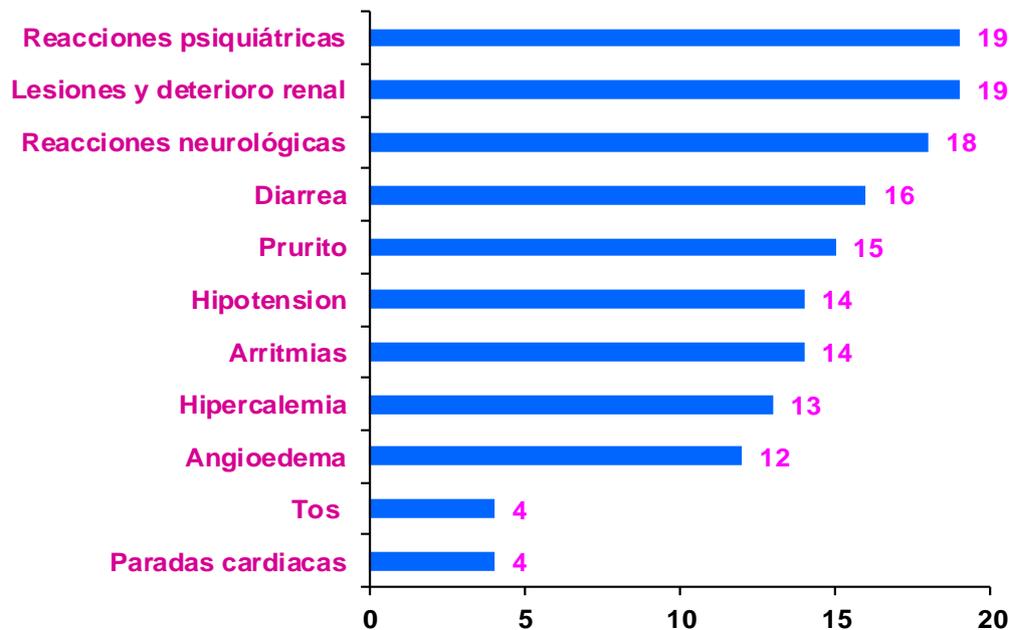
Gráfica 1. Distribución de las notificaciones según género y edad.



Las RA más notificadas y relevantes son: reacciones psiquiátricas y neurológicas (37), insuficiencia y deterioro renal (19), arritmias

ventriculares y paradas cardíacas (18) y angioedemas (12) (Grafica 2).

Gráfica 2. Perfil de las sospechas de RA más notificadas y relevantes



Es necesario recordar a los profesionales sanitarios que:

- Actualmente hay 2 medicamentos comercializados que contienen SAC/VAL sujetos a seguimiento adicional (triángulo negro invertido) y, por tanto, su notificación es prioritaria. Algunas RA notificadas son desconocidas (neurológicas, arritmias) y no están descritas en ficha técnica.
- En el caso de iniciar tratamiento con SAC/VAL, se debe suspender el IECA o el ARA-II, manteniendo el resto de la medicación.
- Dentro del plan de gestión de riesgos se incluyen, entre otros, las interacciones medicamentosas con estatinas y los efectos sobre la función cognitiva. La inhibición de la neprilisina por parte de sacubitrilo puede bloquear la eliminación de la sustancia beta-amiloide, actualmente relacionada con la patogénesis y progresión de la enfermedad de Alzheimer. Se desconoce cuál sería el efecto clínico, especialmente cuando se utilice de forma crónica.
- Ya que el estudio PARADIGM-HF ha tenido muchas limitaciones entre ellas pre-selección de pacientes, lo que hace más difícil establecer el balance beneficio /riesgo de este fármaco, hay que vigilar especialmente la aparición de efectos adversos durante el uso del mismo.

Bibliografía consultada:

1. Ficha técnica de Entresto: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151058001/FT_1151058001.html
2. Ficha técnica de Neparvis: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161103001/FT_1161103001.html
3. Informe de posicionamiento terapéutico PT-Entresto/v1/27102016:
<https://www.google.com/search?q=informe+posicionamiento+sacubitrilo&ie=utf-8&oe=utf-8>
4. Informe Europeo de Evaluación (EPAR) de Entresto®. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf
5. Scientific conclusions: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entresto#product-information-section>
6. Summary of the risk management plan (RMP) for Entresto (sacubitril/valsartan):
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entresto#authorisation-details-section>
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Appraisal consultation document. Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction Entresto. Disponible en:
<https://www.nice.org.uk/guidance/TA388/documents/appraisal-consultation-document>

2. Resúmenes de Notas informativas del año 2019 emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Se incluyen los resúmenes de las notas informativas emitidas durante el 2019 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desde la edición del último

Boletín informativo de Farmacovigilancia, las cuales ya fueron difundidas en su momento por el Centro de Farmacovigilancia, manteniéndose la numeración correlativa.

3.85 ONDANSETRÓN: RIESGO DE DEFECTOS DE CIERRE OROFACIALES (LABIO LEPORINO, PALADAR HENDIDO) TRAS SU USO O DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO

Existe un ligero aumento del riesgo de defectos de cierre orofaciales en hijos de madres expuestas a ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo.

Se recuerda a los profesionales sanitarios:

- No administrar ondansetrón durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre
- La necesidad de informar a todas las pacientes en edad fértil que

requieran/se encuentren en tratamiento con ondansetrón acerca del riesgo de este tipo de defectos, recomendándoles el uso de medidas anticonceptivas eficaces.

El texto completo de la alerta está disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/ondansetron-riesgo-de-defectos-de-cierre-orofaciales-labio-leporino-paladar-hendido-tras-su-uso-durante-el-primer-trimestre-del-embarazo/>

3.86 ACTUALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE RETIRADA DE LOTES DE OMEPRAZOL FARMA-QUÍMICA SUR S.L. QUE CONTENÍAN MINOXIDIL Y SEGUIMIENTO CLÍNICO DE LOS NIÑOS EXPUESTOS.

Tras los análisis llevados a cabo por la AEMPS, se han identificado dos lotes que contenían minoxidil en lugar de omeprazol que se utilizaron para la elaboración de fórmulas magistrales de omeprazol.

Los pacientes a los que iban dirigidos las fórmulas magistrales elaboradas con estos lotes están identificados por las comunidades autónomas correspondientes y, como medida de precaución, se les realizará un seguimiento médico coordinado por su pediatra de atención primaria.

Los niños afectados por hipertriosis consecuencia de la exposición a minoxidil presentan una evolución favorable y no es esperable ningún otro problema de salud relacionado con esta exposición.

El texto completo de la alerta está disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/actualizacion-de-la-informacion-sobre-retirada-de-lotes-de-omeprazol-farma-quimica-sur-s-l-que-contenian-minoxidil-y-seguimiento-clinico-de-los-ninos-expuestos/>

3.87 ALEMTUZUMAB (LEMTRADA): NUEVAS RESTRICCIONES DE USO

Tras finalizar la evaluación europea del balance beneficio-riesgo de alemtuzumab (Lemtrada) se recomienda restringir la indicación terapéutica, ampliar las situaciones en las que su uso está contraindicado y establecer estrictas medidas de monitorización y seguimiento de los pacientes desde antes de comenzar el tratamiento hasta al

menos 48 meses tras su finalización.

El texto completo de la alerta está disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/alemtuzumab-lemtrada-nuevas-restricciones-de-uso/>

3.88 TOFACITINIB (▼XELJANZ): NUEVAS RESTRICCIONES DE USO.

El uso de tofacitinib se asocia a un incremento de riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con factores de riesgo tromboembólicos y este aumento de riesgo es dosis-dependiente. La Aemps da una serie de recomendaciones de uso.

El texto completo de la alerta está disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/tofacitinib-xeljanz-nuevas-restricciones-de-uso/>

3. Cartas dirigidas a los profesionales sanitarios

Las cartas de seguridad dirigidas a los profesionales sanitarios son comunicaciones individualizadas que las compañías farmacéuticas, como titulares de la autorización de comercialización, envían directamente a los

profesionales sanitarios para comunicar nueva información de seguridad importante y revisadas por la Aemps.

Durante el año 2019 se han remitido las siguientes cartas :

- Ácido desoxicólico (Belkyra 10 mg/ml solución inyectable): Riesgo de necrosis en el lugar de inyección.
- Inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 -iSGLT2- (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina): riesgo de gangrena de Fournier (fascitis necrotizante perineal)
- Carbimazol (Neo-Tomizol®) y tiamazol (Tirodril®) (sinónimo: metimazol): riesgo de pancreatitis aguda y nuevas recomendaciones sobre anticoncepción durante el tratamiento
- ▼ Adalpur (tiocolchicósido y paracetamol): recordatorio acerca de las restricciones y precauciones de uso en relación con el riesgo de genotoxicidad
- Elvitegravir /cobicistat: incremento del riesgo de fracaso del tratamiento y de transmisión de la infección VIH de madre a hijo durante el segundo y tercer trimestre del embarazo
- Belimumab (Benlysta): incremento del riesgo de episodios psiquiátricos graves (depresión, ideación/comportamiento suicida o autolesión).
- ▼ XELJANZ[®] (tofacitinib): Aumento del riesgo de embolismo pulmonar y mortalidad en pacientes con artritis reumatoide tratados con 10 mg dos veces al día en un ensayo clínico
- Soluciones para perfusión de hidroxietil almidón (HEA): nuevas medidas para reforzar las restricciones de uso ya existentes
- Quinolonas y fluoroquinolonas de uso sistémico: riesgo de reacciones adversas incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles y restricciones de uso
- Alemtuzumab (Lemtrada): restricciones de uso debido a problemas graves de seguridad
- ▼ Lynparza (Olaparib): riesgo de errores de medicación con la nueva forma farmacéutica
- Apixaban (Eliquis), dabigatran etexilato (Pradaxa), edoxaban (▼ Lixiana) y rivaroxaban (▼ Xarelto): no se recomienda su administración en pacientes con síndrome antifosfolípido debido al posible aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos recurrentes
- Xeljanz ▼ (tofacitinib): se contraindica la dosis de 10 mg dos veces al día en pacientes con riesgo alto de embolismo pulmonar
- Febuxostat (Adenuric, Febuxostat EFG): incremento de la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en pacientes tratados con febuxostat en el estudio CARES
- RoActemra® (tocilizumab): Riesgo (poco frecuente) de daño hepático grave incluyendo fallo hepático agudo que requiere trasplante
- ▼ Darzalex® (daratumumab): riesgo de reactivación del virus de la Hepatitis B
- Gilenya (fingolimod): nueva contraindicación en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo.
- Onyvite (irinotecan liposomal): Riesgo de error de dosificación debido al cambio de expresión y cálculo de dosis.
- ▼ Picato (ingenol mebutato): utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de cáncer cutáneo
- Ondansetrón: riesgo de defectos de cierre orofaciales (labio leporino, paladar hendido) tras su administración en el primer trimestre del embarazo.

*Recordatorio

¿Qué se debe notificar?:

Toda sospecha de reacción adversa a medicamentos y en especial:

- Cualquier sospecha de reacción adversa a nuevos medicamentos o bajo seguimiento adicional (aquellos en los que aparece el símbolo: ▼)
- Toda sospecha de reacción adversa grave e inesperada de cualquier fármaco.

¿Cómo Notificar?:

- Por formulario web: www.notificaRam.es (método preferible)
- Por correo-e: farmacovigilancia.extremadura@salud-juntaex.es mediante formulario modelo "tarjeta amarilla" on line.
- Por fax: 924 38 25 09.
- Por teléfono: 924 38 21 58.

¿Dónde encontrar ejemplares de "tarjeta amarilla" on line?:

- En Gestor documental del Portal del SES, en el apartado de Farmacovigilancia.
- En la pagina web salud Extremadura en el apartado informes y documentos técnicos

Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura

Subdirección de Epidemiología.

Dirección General de Salud Pública.

Servicio Extremeño de Salud.

Consejería de Sanidad y Servicios Sociales.

Junta de Extremadura.

Avda. de las Américas, 2 – 06800 Mérida

Teléfono: 924 38 21 58 Fax: 924 38 25 09

Correo-e: farmacovigilancia.extremadura@salud-juntaex.es

Deposito legal: BA-000426-2013

ISSN: 1887-0090