



SUMARIO:

1. **Ranelato de Estroncio (▼Osseor®, ▼Protelos®): Finalización de la revisión del balance beneficio-riesgo: Restricciones de uso**
2. **Diacereína (Artrizan®, Galaxdar®, Glizolan® y Diacereína Normon®): la evaluación europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable**
3. **Tiocolchicósido (Adalgur®): Restricciones de uso**
4. **Soluciones intravenosas de Hidroxietil-Almidón (HEA): Restricciones de uso**
5. **Preparados de hierro de administración intravenosa y reacciones de hipersensibilidad: nuevas recomendaciones**
6. **Tiopental sódico: riesgo de hipopotasemia durante la infusión y posterior hiperpotasemia de rebote**
7. **Capecitabina (Xeloda®): riesgo de reacciones cutáneas graves**
8. **Ofatumumab (Arzerra®) y Rituximab (Mabthera®): detección del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento**
9. **Temozolomida (Temodal®, Temozolomida EFG): riesgo de toxicidad hepática grave**
10. **Fingolimod (▼Gilenya®): Síndrome hemofagocítico notificado en pacientes tratados con fingolimod**

1.- RANELATO DE ESTRONCIO(▼OSSEOR®, ▼PROTELOS®): FINALIZACIÓN DE LA REVISIÓN DEL BALANCE BENEFICIO-RIESGO: RESTRICCIONES DE USO

Tras finalizar la revisión europea del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio, se concluye que su uso debe restringirse a:

- 1.- Pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas que no puedan utilizar otras alternativas terapéuticas y no presentan ni tienen antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o patología cerebrovascular.
- 2.- No debe utilizarse en pacientes con hipertensión arterial no controlada.
- 3.- La decisión de utilizar ranelato de estroncio debe basarse en la evaluación individual de cada paciente, valorándose además su riesgo cardiovascular antes del inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo.
- 4.- La AEMPS iniciará los trámites para calificar a Osseor® y Protelos® como medicamentos de Diagnóstico Hospitalario (D.H.)

Ranelato de estroncio (▼Osseor®; ▼Protelos®), está autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres tras la menopausia a fin de reducir la aparición de fracturas vertebrales y de cadera así como en la osteoporosis en hombres adultos con riesgo elevado de fractura.

El pasado 10 de enero de 2014, la AEMPS informó a los profesionales sanitarios mediante la Nota Informativa MUH (FV) 01/2014, sobre las recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) tras la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio, autorizado para el tratamiento de la osteoporosis severa en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas y de la osteoporosis severa en hombres adultos con riesgo elevado de fractura.

En abril de 2013, la evaluación periódica de los datos de seguridad constató un mayor riesgo de infarto de miocardio en pacientes tratados con ranelato de estroncio en ensayos clínicos en comparación con los tratados con placebo. Como consecuencia, se restringieron las condiciones de uso con objeto de minimizar el riesgo cardiovascular y se inició una revisión detallada del balance beneficio-riesgo, que es la que el PRAC acaba de finalizar (ver Nota Informativa de la AEMPS, MUH (FV) 11/2013).

La seguridad de este medicamento ya había sido previamente evaluada en relación con el riesgo de tromboembolismo venoso y de reacciones cutáneas graves (Ver Nota Informativa de la AEMPS, MUH (FV) 04/2012).

En esta nueva revisión se han analizado los datos de acontecimientos tromboembólicos y cardíacos procedentes de los ensayos clínicos (3.803 pacientes tratados con ranelato de estroncio y 3.769 con placebo, correspondientes a 11.270 y 11.250 pacientes-año respectivamente).

Las **Conclusiones del PRAC sobre la revisión del balance beneficio-riesgo**, teniendo en cuenta dichos datos, otros riesgos importantes que se pueden asociar al uso de ranelato de estroncio (reacciones adversas cutáneas graves, alteraciones de la conciencia, convulsiones, hepatitis y citopenias) y las dudas sobre la utilidad de las restricciones de uso actuales en la reducción de riesgos importantes a largo plazo, **fueron que actualmente el balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio es desfavorable, por lo que recomendó la suspensión de la autorización de comercialización.**

Al encontrarse ambos medicamentos, Protelos® y Osseor®, autorizados mediante un procedimiento de registro centralizado europeo, esta recomendación ha sido también valorada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Mediante la Nota Informativa MUH(FV)02/2014, el pasado 21 de febrero de 2014, la AEMPS informó a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones del CHMP sobre el balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio.

El CHMP, una vez revisadas las recomendaciones del PRAC **ha considerado finalmente que el incremento del riesgo cardiovascular (infarto agudo de miocardio) asociado a ranelato de estroncio se puede controlar adecuadamente restringiendo su uso a pacientes con alto riesgo de fractura, sin patología cardiovascular y que además no puedan utilizar otra alternativa terapéutica.**

Teniendo en cuenta estas conclusiones, la AEMPS informa de lo siguiente:

- Ranelato de estroncio solo debe utilizarse en la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fractura, que no pueden utilizar ninguna otra alternativa terapéutica. La decisión de utilizar ranelato de estroncio debe realizarla un médico con experiencia en el tratamiento de esta patología.
- Ranelato de estroncio no debe utilizarse en pacientes que presenten o hayan presentado cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, patología cerebro-vascular, o que sufran hipertensión arterial no controlada. En caso de que alguna de estas circunstancias ocurriera durante el tratamiento, éste deberá interrumpirse.
- Antes de comenzar el tratamiento, y periódicamente a lo largo del mismo, debe evaluarse el riesgo cardiovascular del paciente y, en base a ello, valorar la pertinencia de iniciar o continuar el tratamiento.

Asimismo informó que con objeto de garantizar que ranelato de estroncio se utiliza exclusivamente en la población de pacientes en la que actualmente se considera que el balance beneficio/riesgo es favorable, **la AEMPS iniciará los trámites para calificar Osseor® y Protelos® como medicamentos de diagnóstico hospitalario e informará de la fecha concreta de entrada en vigor de dicha calificación.**

La ficha técnica y prospecto de los medicamentos con ranelato de estroncio (Osseor®/Protelos®) se actualizará una vez estos cambios se reflejen en la correspondiente Decisión de la Comisión Europea. Mientras tanto, la AEMPS recomienda cumplir con las restricciones arriba indicadas.

2.- DIACEREÍNA (ARTRIZAN®, GALAXDAR®, GLIZOLAN® Y DIACEREÍNA NORMON®): LA EVALUACIÓN EUROPEA CONCLUYE QUE EL BALANCE BENEFICIO-RIESGO ES DESFAVORABLE

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha concluido que el balance beneficio-riesgo de diacereína es desfavorable y ha recomendado la suspensión de la autorización de comercialización.

Esta recomendación debe ser convalidada por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh) del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas.

La AEMPS recomienda no iniciar nuevos tratamientos con diacereína y revisar, siguiendo la práctica asistencial habitual, los tratamientos actualmente en curso.

Diacereína es un derivado antraquinónico autorizado por primera vez en España en el año 2002 y actualmente comercializado bajo los nombres comerciales Artrizan®, Galaxdar®, Glizolan® y Diacereína Normon®. Su indicación autorizada es el tratamiento sintomático de la artrosis. Forma parte de un grupo de medicamentos denominados fármacos sintomáticos de acción lenta para la artrosis.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado la revisión del balance beneficio-riesgo de diacereína en sus indicaciones autorizadas. En base a los datos disponibles actualmente, esta revisión ha concluido que el balance beneficio-riesgo de diacereína es desfavorable, por lo que

el PRAC ha recomendado la suspensión de la comercialización en la Unión Europea (UE).

Esta revisión se inició a iniciativa de la Agencia de Medicamentos francesa ante la acumulación de casos de diarrea severa, así como casos de hepatotoxicidad. Se han revisado los datos procedentes de estudios no clínicos, ensayos clínicos y estudios farmacoepidemiológicos, meta-análisis y notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas.

La información procedente de ensayos clínicos muestra que diacereína produce un efecto laxante en el 8,5-50% de los pacientes, descrito en la mayoría de los casos como un efecto leve-moderado. Sin embargo, una proporción elevada de pacientes abandonó el tratamiento (hasta un 23%) o necesitó una reducción de dosis por este motivo, y entre un 1-10% de los pacientes sufrió una diarrea definida como intensa o severa. Los casos procedentes de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas muestran que en la práctica clínica se han presentado algunos casos graves de diarrea con deshidratación, alteraciones electrolíticas y hospitalización.

Además, se han observado casos de elevación de enzimas hepáticas y se han notificado algunos casos graves de daño hepático agudo en los que se ha considerado que habría una posible relación causal con la diacereína.

En cuanto a su eficacia, los datos procedentes de ensayos clínicos y meta-análisis muestran una eficacia limitada en artrosis de cadera y rodilla. Además el efecto clínico es en todo caso lento, lo que obliga generalmente a utilizar tratamientos analgésicos y/o anti-inflamatorios adicionales durante las primeras 4-6 semanas con el fin de aliviar los síntomas del paciente. Por otra parte, no hay pruebas para afirmar un efecto de diacereína sobre el deterioro estructural articular de la artrosis o en la progresión de la enfermedad a medio o largo plazo.

En cuanto a la posibilidad de establecer estrategias que puedan prevenir los riesgos observados, el PRAC ha considerado que no puede asegurarse que las posibles medidas para reducir el riesgo de diarrea y de hepatotoxicidad graves puedan ser efectivas en la práctica clínica habitual.

La recomendación del PRAC de suspender la autorización de comercialización de diacereína deberá ser ratificada por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las Agencias de medicamentos europeas y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto y a la espera de que concluya el procedimiento para la decisión final para toda la UE, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- **No iniciar nuevos tratamientos con medicamentos que contengan diacereína.**

- **Revisar, siguiendo la práctica asistencial habitual, los tratamientos actualmente en curso, con especial atención a la presencia de efectos adversos, y valorar en caso necesario el uso de otras alternativas terapéuticas.**

3.- TIOLCHICÓSIDO (ADALGUR®): RESTRICCIONES DE USO

El titular de autorización de comercialización (TAC) del medicamento Adalgur® (Teofarma S.r.l.) informa a los profesionales sanitarios, mediante esta carta, (conocida como también como “Dear Doctor Letters” o como “Direct Healthcare Professional Communications” o “DHPC”), sobre restricciones de uso importantes de los medicamentos que contienen tiocolchicósido para uso sistémico. Estas restricciones se han establecido tras la revisión de nuevos datos preclínicos relacionados con la actividad de un metabolito derivado del tiocolchicósido sobre los cromosomas.

El tiocolchicósido es un relajante muscular, comercializado en España únicamente, asociado a paracetamol, como Adalgur®, estando solo disponible para administración por vía oral.

Los estudios preclínicos mostraron que uno de los metabolitos del tiocolchicósido (SL59.0955, también conocido como M2 o 3-demtitiocolchicina) indujo aneuploidía (es decir, un número desigual de cromosomas en células en división) en concentraciones próximas a las observadas en humanos cuando se utilizan dosis de 8 mg dos veces al día por vía oral (dosis máxima recomendada). La aneuploidía se considera un factor de riesgo para la teratogenicidad, la toxicidad embrio-fetal, el aborto espontáneo y la reducción de la fertilidad masculina, así como un posible factor de riesgo para el cáncer. El riesgo es mayor con la exposición a largo plazo. Por lo tanto, se deben tomar precauciones para reducir la exposición al metabolito SL59.0955 a partir de las formulaciones sistémicas.

Las nuevas condiciones de uso son las siguientes:

- **Tiocolchicósido para uso sistémico debe utilizarse únicamente como tratamiento coadyuvante de contracturas musculares dolorosas asociadas a patología vertebral aguda en adultos y adolescentes mayores de 16 años.**
- **Tiocolchicósido no debe utilizarse en tratamientos prolongados de enfermedades crónicas.**
- **La dosificación de tiocolchicósido debe restringirse como se indica a continuación y no se debe exceder la dosis recomendada ni la duración del tratamiento:**

- **La dosis recomendada y máxima es de 8 mg cada 12 horas, es decir 16 mg al día. La duración del tratamiento debe limitarse a 7 días consecutivos.**
- **Tiocolchicósido no debe utilizarse durante el embarazo o la lactancia, ni en mujeres fértiles que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados.**

4.- SOLUCIONES INTRAVENOSAS DE HIDROXIETIL-ALMIDÓN (HEA): RESTRICCIONES DE USO

Los titulares de autorización de comercialización (TAC) de medicamentos a base de soluciones para perfusión intravenosas de hidroxietil-almidón (HEA), B. Braun y Fresenius Kabi, han distribuido esta carta para informar a los profesionales sanitarios acerca de las nuevas recomendaciones de uso de estas soluciones conforme a las recomendaciones dadas en las notas informativas de la AEMPS, MUH(FV) 18/2013 y MUH(FV) 18/2013.

- Las soluciones de HEA solo deben utilizarse para el tratamiento de hipovolemia causada por hemorragia aguda, cuando el tratamiento únicamente con cristaloides no se considera suficiente.
- Las soluciones de HEA deben utilizarse a la dosis mínima efectiva y durante el periodo de tiempo más corto posible. Durante el tratamiento se debe realizar una monitorización hemodinámica continua, la perfusión debe interrumpirse en cuanto se hayan alcanzado los objetivos hemodinámicos adecuados.
- Las soluciones de HEA están contraindicadas en:
 - Sepsis
 - Pacientes quemados
 - Insuficiencia renal o terapia de reemplazo renal
 - Hemorragia intracraneal o cerebral
 - Pacientes críticos (normalmente ingresados en la unidad de cuidados intensivos)
 - Pacientes con hiperhidratación, incluyendo pacientes con edema pulmonar
 - Pacientes con deshidratación
 - Coagulopatía grave
 - Insuficiencia hepática grave
- No hay datos sólidos de seguridad a largo plazo en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos y en pacientes con traumatismos. Debe valorarse cuidadosamente el beneficio

esperado del tratamiento frente a la incertidumbre con respecto a la seguridad a largo plazo. Se deben considerar otras opciones de tratamiento disponibles.

- En ensayos clínicos aleatorizados se ha observado un aumento del riesgo de insuficiencia renal en pacientes críticos, incluyendo pacientes con sepsis. Por tanto las soluciones para perfusión que contienen HEA no deben seguir utilizándose en estos pacientes.
- Se debe interrumpir la administración de HEA al primer signo de lesión renal. Se recomienda realizar un seguimiento de la función renal en los pacientes que recibieron HEA.

Los productos comercializados en España a base de HEA para perfusión intravenosa son Hemohe® 6% y 10% solución para perfusión y Isohes® 6% y 10% solución para perfusión (de B. Braun); y HES Hipertónico Fresenius® solución para perfusión, Voluven® 6% solución para perfusión y Volulyte® 6% solución para perfusión (de Fresenius Kabi).

5.- PREPARADOS DE HIERRO DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA Y REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD: NUEVAS RECOMENDACIONES

- **Después de la revisión de los datos disponibles sobre reacciones de hipersensibilidad asociadas a los preparados intravenosos de hierro, se recomienda:**
- **Utilizar estos preparados solo en lugares con acceso inmediato a medidas de tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad.**
- **Vigilar al paciente al menos durante 30 minutos después de la administración, no recomendándose la administración de dosis de prueba.**
- **Utilizar durante el embarazo únicamente en casos necesarios, reduciendo su uso al segundo y tercer trimestre del mismo.**

Los preparados de administración intravenosa que contienen hierro están indicados para el tratamiento del déficit de hierro cuando los preparados orales no son adecuados o es clínicamente necesario un aporte rápido del mismo. Estos preparados suelen contener complejos de hierro con otra molécula, generalmente polisacáridos.

Recientemente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha finalizado la revisión de los datos disponibles sobre reacciones de hipersensibilidad

asociadas al uso de estos medicamentos y del balance beneficio-riesgo de los mismos.

El motivo de dicha revisión ha sido la notificación en algunos países europeos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes que habían recibido hierro intravenoso, en particular en mujeres embarazadas. La información a este respecto procede de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y no permite la comparación del perfil de seguridad entre distintos preparados.

Los preparados de hierro incluidos en esta revisión han sido los siguientes: hierro-carboximaltosa, hierro-dextrano, hierro-gluconato, hierro-isomaltosido, hierro-sacarosa y hierro-sucrosa.

Los medicamentos disponibles (comercializados) en España son los siguientes; *hierro-carboximaltosa* (Ferinject®), *hierro-dextrano* (Cosmofer®), *hierro-isomaltosido* (Monoferro®), *hierro-sacarosa* (Feriv®, Fermed®, Hierro Sacarosa FME®, Hierro Sacarosa Normon®, Venofer®). No se encuentran comercializados en España preparados con *hierro-gluconato* y *hierro-sucrosa*.

La conclusión ha sido que estos preparados mantienen un balance beneficio-riesgo favorable aunque se deben establecer medidas específicas para la identificación temprana y el tratamiento inmediato de las reacciones alérgicas.

Estos preparados deben administrarse únicamente en lugares con acceso inmediato a tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad, vigilando al paciente para detectar de forma temprana su posible aparición, incluso si en administraciones previas se ha tolerado adecuadamente. La práctica clínica de utilizar una dosis de prueba no predice la respuesta del paciente cuando se administra la dosis completa, por lo que no se recomienda. Estos preparados solo se deben utilizar en mujeres embarazadas cuando sea claramente necesario, reduciendo su uso al segundo y tercer trimestre de embarazo.

Estas recomendaciones se incluirán en las fichas técnicas de todos los medicamentos una vez publicada la correspondiente Decisión de la Comisión Europea.

Mientras tanto, la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**, recomienda a los **profesionales sanitarios lo siguiente:**

- **Los preparados de hierro de administración intravenosa, solo deben utilizarse en lugares con acceso inmediato a medidas de tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad.**

- **No se recomienda la administración de dosis de prueba ya que se han dado casos de reacciones alérgicas en pacientes que previamente habían tolerado bien el preparado. Se debe vigilar al paciente al menos durante 30 minutos después de la administración.**
- **Los preparados de hierro intravenoso están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento y tampoco se deben utilizar en pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad graves a otro preparado diferente al que se va a administrar.**
- **Se debe prestar especial precaución en pacientes con alergias conocidas a otros medicamentos o con enfermedades inmunológicas o inflamatorias como son los pacientes con antecedentes de asma, eczema o pacientes atópicos**
- **Estos preparados se deben utilizar durante el embarazo solo si son claramente necesarios, reduciéndose su uso al segundo y tercer trimestre de embarazo con objeto de proteger lo máximo posible al feto de potenciales efectos adversos.**

6.- TIOPENTAL SÓDICO (TIOBARBITAL® BRAUN): RIESGO DE HIPOPOTASEMIA DURANTE LA INFUSIÓN Y POSTERIOR HIPERPOTASEMIA DE REBOTE

Tras identificarse varios casos de hipo e hiperpotasemia asociados al uso de tiopental en pacientes neurológicos con aumento de la presión intracraneal, recibidos por notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas en Europa, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado esta señal de farmacovigilancia.

La información analizada ha sido la procedente de notificación espontánea y la de casos y algunas series de casos publicados en la bibliografía.

La información disponible indica que durante la administración de tiopental en pacientes neurológicos con aumento de la presión intracraneal, se puede presentar hipopotasemia severa, que puede ser refractaria a los suplementos de potasio, seguida de hiperpotasemia de rebote posterior a la infusión de tiopental.

Se recomienda a los profesionales sanitarios tener en cuenta este riesgo de hipopotasemia en pacientes neurológicos durante la infusión de tiopental.

La ficha técnica de tiopental sódico (disponible en España como Tiobarbital® Braun) se actualizará con esta nueva información.

7.- CAPECITABINA (XELODA®): RIESGO DE REACCIONES CUTÁNEAS GRAVES

El titular de autorización de comercialización (TAC) del medicamento XELODA® (capecitabina), Roche, informa mediante esta carta a los profesionales sanitarios acerca de la notificación de casos de reacciones cutáneas graves como síndrome de Steven-Johnson (SSJ) y Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET):

- Durante el tratamiento con Xeloda, se han notificado, casos de reacciones cutáneas graves como Síndrome de Steven-Johnson (SSJ) y Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET), en algunos casos con desenlace mortal. La frecuencia de estas reacciones adversas se ha estimado como muy rara (menos de 1 de cada 10.000 pacientes).
- Los profesionales sanitarios deben permanecer alerta respecto a estas reacciones y deberán interrumpir el tratamiento con Xeloda inmediatamente en el caso de que ocurriesen.
- Xeloda se debe interrumpir permanentemente, en pacientes que experimenten una reacción cutánea grave, durante el tratamiento.
- Se debe informar a los pacientes de la posibilidad de esas reacciones adversas y advertirles que acudan urgentemente al médico cuando les aparezca cualquier síntoma de reacción cutánea grave.
- Las reacciones cutáneas graves, especialmente el SSJ y NET están asociadas a una importante morbilidad y mortalidad. Esta morbi-mortalidad puede reducirse en pacientes en los que se suspende la medicación sospechosa en fase temprana, comparado con los pacientes que continúan con la medicación sospechosa tras la aparición de las ampollas.

8.- OFATUMUMAB (ARZERRA®) Y RITUXIMAB (MABTHERA®): DETECCIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB) ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO

Los titulares de autorización de comercialización (TAC) de medicamentos a base **ofatumumab** (ARZERRA®) y **rituximab** (MABTHERA®), Glaxosmithkiline y Roche, han distribuido sendas cartas para informar a los profesionales sanitarios acerca de la posible asociación de ofatumumab y rituximab con la posible aparición o reactivación del VHB en la práctica clínica.

El resumen del contenido de dichas cartas es el siguiente:

- Se recomienda que antes de iniciar el tratamiento con ofatumumab o rituximab todos los pacientes deben ser evaluados para descartar una infección por el VHB.
- Los pacientes con infección activa por el VHB no deben ser tratados con ofatumumab o rituximab.
- Los pacientes con serología positiva de hepatitis B (pero enfermedad no activa) deben ser remitidos a un especialista en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento con ofatumumab o rituximab. Estos pacientes deben ser monitorizados y manejados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de VHB.
- En el caso de **ofatumumab** (ARZERRA®), Glaxosmithkiline informa que:
 - Los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB mientras reciben tratamiento con ofatumumab deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con ofatumumab y cualquier quimioterapia concomitante y comenzar otro tratamiento adecuado para el VHB.
 - Una revisión reciente llevada a cabo por la Food and Drug Administration (FDA) en colaboración con algunas compañías farmacéuticas ha mostrado que en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales anti-CD20, entre los que se incluye ofatumumab, puede aparecer infección y reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en algunos casos ha dado lugar a hepatitis fulminante, fallo hepático y muerte.
 - Estos casos se han notificado en pacientes con resultados positivos del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), en pacientes con resultados positivos del anticuerpo del núcleo de la hepatitis B (anti-HBc) así como en pacientes con resultados negativos del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).
- En el caso de **rituximab** (MABTHERA®), Roche informa que los casos de reactivación del VHB se dieron tanto en las indicaciones oncológicas como en artritis reumatoide e incluyeron hepatitis fulminantes, algunas con resultado mortal. Esta reactivación se dio en personas con antígeno de superficie HB positivo (HBsAg+ve), y también en personas con antígeno de superficie HB negativo y anticuerpo core anti-HB positivo (HBsAg-ve/HBcAc+ve), especialmente cuando se administra en combinación con esteroides o quimioterapia

9.- TEMOZOLOMIDA (TEMODAL®, TEMOZOLOMIDA EFG): RIESGO DE TOXICIDAD HEPÁTICA GRAVE

Los titulares de autorización de comercialización (TAC) de medicamentos a base temozolomida, Hospira Productos Farmacéuticos y Hospitalarios S.L., Merck Sharp & Dohme de España S.A., Sun Pharmaceuticals Industries Europe B.V. y Teva Pharma, S.L.U., han distribuido esta carta para informar a los profesionales sanitarios acerca de la notificación de casos de reacciones hepáticas graves y las pruebas de función hepática que deben realizarse antes y durante el tratamiento con temozolomida.

Temozolomida está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento en monoterapia y en niños a partir de tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de terapia estándar.

- Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática mortal, en pacientes tratados con temozolomida.
- La toxicidad hepática puede ocurrir varias semanas, o incluso más tiempo, después de iniciar el tratamiento con temozolomida o después de la interrupción del mismo.
- Deben llevarse a cabo pruebas de función hepática:
 - antes de iniciar el tratamiento. En caso de resultados anómalos, se debe evaluar detenidamente la decisión de iniciar el tratamiento con temozolomida, valorando los beneficios y riesgos para cada paciente;
 - después de cada ciclo de tratamiento.
- En los pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas de función hepática deben repetirse a mitad de ciclo.
- En pacientes con alteraciones significativas de la función hepática, se deben evaluar detenidamente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento.
- Se ha realizado recientemente una revisión de los casos de hepatotoxicidad graves, incluyendo los mortales, notificados en todo el mundo. En total, se han identificado 44 casos de lesiones

hepáticas, incluyendo casos de insuficiencia hepática mortal, en pacientes en tratamiento con temozolomida. Los casos de insuficiencia hepática mortal se notificaron entre los 42 y los 77 días tras el inicio del tratamiento con temozolomida. También se notificaron casos de toxicidad hepática no mortal con inicio en periodos de tiempo variables, de hasta 112 días.

10.- FINGOLIMOD (▼ GILENYA): SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO NOTIFICADO EN PACIENTES TRATADOS CON FINGOLIMOD

Novartis Farmacéutica S.A., como titular de autorización de comercialización (TAC) del medicamento ▼ GILENYA® (fingolimod), ha distribuido esta carta para informar de la notificación de **2 casos mortales de síndrome hemofagocítico (SHF)** en pacientes tratados con fingolimod.

- Ambos casos ocurrieron en el contexto de una infección, en pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg/día durante 9 y 15 meses respectivamente.
- Es importante un diagnóstico precoz del SHF. La instauración de un tratamiento temprano del SHF y/o de la patología subyacente, p.ej: infección viral, mejora el pronóstico.
- Los signos y síntomas frecuentemente asociados al SHF son:
 - ✓ fiebre, astenia, hepato-esplenomegalia y adenopatía que puede estar asociada con manifestaciones más graves como insuficiencia hepática y respiratoria.
 - ✓ citopenia progresiva, niveles marcadamente elevados de ferritina en suero, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, coagulopatía, citólisis hepática e hiponatremia.

SHF es un síndrome hiper-inflamatorio muy raro y potencialmente fatal, que se ha descrito asociado a infecciones (infecciones primarias por virus o reactivación de las mismas, p.ej: virus Epstein Barr), neoplasias malignas (p.ej: linfoma), inmunodeficiencia y varias enfermedades autoinmunes (p.ej: lupus).

El diagnóstico requiere la evaluación conjunta de todas las manifestaciones clínicas y de laboratorio y debe ser confirmado por un especialista.

Hasta la fecha no hay tratamiento estándar para el SHF; en algunas situaciones se ha descrito mejoría del pronóstico con diversos agentes quimioterapéuticos. Además del tratamiento del síndrome también es importante tratar la patología de base (p.ej: infección viral)

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

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

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



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