



SUMARIO:

- 1.- ACECLOFENACO Y RIESGO CARDIOVASCULAR: NUEVAS RESTRICCIONES DE USO
- 2.- AGOMELATINA (THYMANAX®, VALDOXAN®) Y TOXICIDAD HEPÁTICA: NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO
- 3.- ÁCIDO VALPROICO: NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO EN NIÑAS Y MUJERES CON CAPACIDAD DE GESTACIÓN
- 4.- INTERFERONES BETA (AVONEX®, BETAFERON®, EXTAVIA®, REBIF®): RIESGO DE MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA Y SÍNDROME NEFRÓTICO
- 5.- BROMOCRIPTINA (PARLODEL®) EN INHIBICIÓN DE LA LACTANCIA: CONDICIONES DE USO
- 6.- REACTIVACIÓN DE LA HEPATITIS B SECUNDARIA A TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR
- 7.- DENOSUMAB (PROLIA®, ▼XGEVA®): RIESGO DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR E HIPOCALCEMIA

1.- ACECLOFENACO Y RIESGO CARDIOVASCULAR: NUEVAS RESTRICCIONES DE USO (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 15/2014)

No administrar aceclofenaco en pacientes con insuficiencia cardiaca [clasificación II-IV de New York Heart Association (NYHA)], cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.

En caso necesario, se utilizará con especial precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, antecedentes de sangrado cerebrovascular o insuficiencia cardiaca congestiva (clasificación I NYHA) revisando periódicamente la necesidad del tratamiento y los beneficios obtenidos.

En todos los pacientes, se debe utilizar la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

Aceclofenaco es un antiinflamatorio no esteroideo disponible en España bajo los nombres comerciales: Airtal®, Aclocen®, Aracenc®, Falcol®, Gerbin® y Aceclofenaco EFG. Sus indicaciones autorizadas incluyen el tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos, así como patología reumática.

Aceclofenaco está estructuralmente relacionado con diclofenaco, metabolizándose fundamentalmente a un derivado hidroxilado y a diclofenaco.

Tal y como comunicó la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en su Nota Informativa MUH (FV), 16/2013, durante el año 2013 se revisó el riesgo cardiovascular de diclofenaco de administración sistémica, concluyéndose que el uso de diclofenaco se asocia a un incremento en el riesgo de tromboembolismo arterial, de magnitud similar al observado con los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib), particularmente cuando se utiliza a dosis altas (150 mg/día) y durante periodos prolongados de tiempo. En base a dichas conclusiones, se establecieron nuevas contraindicaciones y precauciones de uso (ver Nota Informativa MUH (FV), 16/2013).

A la luz de estas conclusiones, y puesto que aceclofenaco se metaboliza en diclofenaco y se relaciona estructuralmente con él, se ha procedido también a evaluar su riesgo cardiovascular.

La evaluación realizada ha puesto de manifiesto que el perfil de aceclofenaco es similar al de diclofenaco en lo que respecta al riesgo trombótico. Así los datos procedentes de estudios epidemiológicos recientes, muestran un incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular, particularmente a altas dosis y durante periodos prolongados de tratamiento) en pacientes tratados con aceclofenaco.

De acuerdo a la información anteriormente expuesta, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios acerca de las nuevas restricciones de uso para aceclofenaco de administración sistémica:

1.- Se contraindica la administración de aceclofenaco en pacientes con:

- **Cardiopatía isquémica.**
- **Insuficiencia cardiaca congestiva (clasificación II-IV NYHA).**
- **Enfermedad arterial periférica.**
- **Enfermedad cerebrovascular.**

2.- En pacientes con:

- **Factores de riesgo cardiovascular.**
- **Antecedentes de sangrado cerebrovascular.**
- **Insuficiencia cardiaca congestiva (clasificación I NYHA).**

Sólo se administrará tratamiento con aceclofenaco tras haber realizado una cuidadosa evaluación del riesgo cardiovascular del paciente.

3.- Dado que los riesgos cardiovasculares de aceclofenaco pueden incrementarse con la dosis y duración del tratamiento, se deberá usar la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible, revisando periódicamente tanto la necesidad de administrar este medicamento como los beneficios obtenidos con el mismo.

La AEMPS actualizará las fichas técnicas de los medicamentos con aceclofenaco.

2.- AGOMELATINA (THYMANAX®, VALDOXAN®) Y TOXICIDAD HEPÁTICA: NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 14/2014)

Tras la revisión de los datos disponibles de alteraciones hepáticas en el contexto del uso terapéutico de agomelatina, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- No iniciar nuevos tratamientos con agomelatina en pacientes de 75 años de edad o mayores. En pacientes de estas edades que estén ya en tratamiento, revisar en la próxima consulta la idoneidad de continuar el tratamiento.
- En todos los pacientes, seguir estrictamente las recomendaciones sobre monitorización de la función hepática establecidas en la ficha técnica de Thymanax® y Valdoxan®.
- No iniciar el tratamiento, o suspenderlo, en aquellos pacientes que presenten un valor de enzimas hepáticas 3 veces superior al límite superior de la normalidad.
- Informar a los pacientes en tratamiento sobre los signos y síntomas de daño hepático, indicándoles que busquen asistencia médica en el caso de que estos se presenten.

Agomelatina (Thymanax®, Valdoxan®) es un antidepresivo autorizado desde el año 2009 para el tratamiento de episodios de depresión mayor en pacientes adultos.

El riesgo de alteraciones hepáticas asociado a agomelatina es conocido y se encuentra descrito en las fichas técnicas de Thymanax® y Valdoxan®, así como las recomendaciones de monitorización de la función hepática en los pacientes en tratamiento, tanto antes del inicio como durante el mismo.

En su reunión de septiembre de 2014, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), en la revisión periódica del balance beneficio-riesgo de este medicamento (informe periódico de seguridad), ha evaluado los datos actualizados sobre el riesgo de alteraciones hepáticas en el contexto de su uso terapéutico y ha revisado los datos disponibles sobre el cumplimiento en la práctica clínica de las recomendaciones actuales de monitorización de la función hepática.

Las conclusiones han sido las siguientes:

- La eficacia en pacientes de 75 años o más no está demostrada, mientras que las reacciones hepáticas pueden ser más severas en este grupo de población.
- El seguimiento de las recomendaciones de monitorización y control de la función hepática y las contraindicaciones a este respecto incluidas en la ficha técnica está siendo irregular.

En base a estas conclusiones, y con objeto de minimizar el riesgo de hepatotoxicidad asociado a la administración de agomelatina, el PRAC ha recomendado contraindicar su uso en pacientes de 75 años o más, reforzar la información de la ficha técnica de Thymanax® y Valdoxan® sobre el riesgo de hepatotoxicidad y el control de la función hepática, e intensificar la información sobre estos aspectos.

Estas recomendaciones deberán ser valoradas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y posteriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea.

- **Teniendo en cuenta las conclusiones del PRAC y en espera de la decisión final europea, la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS), recomienda a los profesionales sanitarios:**
- **No iniciar nuevos tratamientos con agomelatina en pacientes de 75 años de edad o más.**
- **Revisar en la siguiente consulta el tratamiento con agomelatina en pacientes en este grupo de edad teniendo en cuenta el tiempo en tratamiento, el beneficio individual en cada paciente y en su caso los datos de función hepática.**
- **Para todos los pacientes, seguir estrictamente las recomendaciones de control de la función hepática incluidas en las fichas técnicas de Thymanax® y Valdoxan® las cuales se resumen a continuación:**

1.- Antes de iniciar el tratamiento:

- **Realizar pruebas de función hepática y no iniciar el tratamiento si los valores de las enzimas hepáticas superan en 3 veces el límite superior normal.**
- **Valorar si el paciente presenta otros factores de riesgo de alteración hepática**

2.- Durante el tratamiento:

- **Realizar pruebas de función hepática a las 3, 6, 12 y 24 semanas de iniciar el tratamiento o de incrementar la dosis y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. Si se observa una elevación de las enzimas hepáticas, repetir la analítica dentro de las 48 horas siguientes.**
- **Suspender inmediatamente el tratamiento si el paciente presenta signos o síntomas sugestivos de daño hepático o se observa un incremento de las enzimas hepáticas de 3 veces el valor superior normal**
- **Informar a los pacientes sobre los síntomas sugestivos de daño hepático, indicándoles que, en el caso de que se presenten, busquen atención médica inmediata**

La AEMPS emitirá una nueva nota informativa en caso de que la decisión final modifique las recomendaciones arriba indicadas.

3.- ÁCIDO VALPROICO: NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO EN NIÑAS Y MUJERES CON CAPACIDAD DE GESTACIÓN (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 16/2014)

Adicionalmente al riesgo ya conocido de malformaciones congénitas, estudios recientes indican que el uso de ácido valproico durante el embarazo puede asociarse a alteraciones en el desarrollo físico y en el neurodesarrollo de los niños expuestos intraútero.

Tras la revisión de los datos disponibles, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- No administrar ácido valproico a niñas, mujeres con capacidad de gestación o embarazadas, a menos que otras terapias para el tratamiento de la epilepsia o los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar no hayan sido tolerados o hayan resultado ineficaces.
- Las mujeres con capacidad de gestación en tratamiento con ácido valproico deberán utilizar algún método anticonceptivo eficaz y se les explicarán los riesgos en caso de embarazo.
- Si una mujer se quedase embarazada mientras está tomando ácido valproico, se realizará una valoración minuciosa de los beneficios y riesgos, de la continuación del tratamiento, considerándose otras alternativas terapéuticas.
- Informar al pediatra y profesional de enfermería encargado de los controles de salud de los niños prenatalmente expuestos a ácido valproico acerca de esta exposición para que puedan vigilar posibles retrasos en la adquisición de los hitos del desarrollo y establecer precozmente las medidas más adecuadas a cada caso.

El ácido valproico es un anticonvulsivante dotado de un amplio espectro de actividad antiepiléptica, cuyo mecanismo de acción principal se relaciona con el aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA.

En España se encuentran actualmente comercializados con dicho principio activo los siguientes medicamentos: Depakine y ácido valproico G.E.S; también se encuentra disponible en forma de valpromida (Depamide®). Sus indicaciones autorizadas son el tratamiento de las epilepsias generalizadas o parciales y los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar.

Es conocido el riesgo asociado a ácido valproico de desarrollar malformaciones congénitas. Sin embargo, nuevos trabajos publicados en los últimos años indicativos de la asociación de ácido valproico con alteraciones en el desarrollo en niños expuestos intraútero, han motivado que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) realice una nueva evaluación del balance beneficio-riesgo de este medicamento cuando se administra a niñas, a mujeres con capacidad de gestación y a mujeres embarazadas.

Durante la evaluación se ha consultado con un panel de expertos y se ha recabado información de profesionales sanitarios así como de padres y cuidadores de niños afectados.

Las conclusiones obtenidas han sido las siguientes:

- El riesgo ya conocido de que aparezcan malformaciones congénitas en niños nacidos de madres que tomaron ácido valproico en monoterapia durante el embarazo es del 10,73% (95% CI: 8,16-13,29) frente al 2-3% de la población general. Las malformaciones más comunes son: defectos del tubo neural, dismorfia facial, paladar hendido y labio leporino, craneosinostosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluyendo aplasia bilateral del radio) y anomalías múltiples con afectación de varios órganos y sistemas.
- Los datos indican que el ácido valproico puede provocar trastornos en el desarrollo físico o en el neurodesarrollo de los niños que han sido expuestos intraútero. No se puede determinar con exactitud cual es el periodo gestacional de riesgo y no puede descartarse que dicho riesgo exista durante todo el embarazo. Estudios realizados en preescolares con exposición intrauterina a este medicamento han mostrado que hasta un 30-40% de los niños presentaban algún trastorno en el desarrollo temprano como retraso al caminar y hablar, problemas de memoria, dificultad en el habla y el lenguaje y menor cociente intelectual.
- Tanto el riesgo de desarrollar malformaciones congénitas como el de presentar trastornos del desarrollo, son dependientes de la dosis, si bien no ha podido llegar a establecerse un umbral de dosis por debajo del cual dichos riesgos sean inexistentes.
- Los datos disponibles también han mostrado que puede existir un incremento del riesgo de presentar autismo infantil y otros trastornos del espectro autista en comparación con la población general.
- Datos limitados sugieren que estos niños podrían tener un mayor riesgo de desarrollar síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

En base a las citadas conclusiones y dados los riesgos que acaban de exponerse, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

- **No debe administrarse ácido valproico ni a niñas, ni a mujeres con capacidad de gestación ni a mujeres embarazadas, a menos que otras terapias para el tratamiento de la epilepsia o los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar no hayan sido tolerados o hayan resultado ineficaces.**
- **Las mujeres con capacidad de gestación en tratamiento con ácido valproico deben utilizar algún método anticonceptivo eficaz durante todo el tiempo que dure el tratamiento y se les explicará detalladamente los riesgos que correrá el feto en caso de embarazo.**
- **Se deberá informar a las mujeres en tratamiento que en caso de embarazo no deben suspender la medicación sin consultar previamente a su médico.**
- **Si una mujer se quedase embarazada mientras está tomando ácido valproico se realizará una valoración minuciosa de los beneficios y los riesgos, considerándose otras alternativas terapéuticas. Si finalmente se decidiese continuar con el tratamiento:**

- Se utilizará la menor dosis eficaz de ácido valproico, fraccionando la dosis diaria en varias tomas a lo largo del día. Preferiblemente se utilizarán formulaciones de liberación prolongada.
- Se iniciará precozmente la monitorización prenatal para vigilar el desarrollo del feto.
- Se informará al pediatra y profesional de enfermería encargados de los controles de salud de los niños prenatalmente expuestos a ácido valproico acerca de esta exposición para que puedan vigilar posibles retrasos en la adquisición de los hitos del desarrollo y establecer precozmente las medidas más adecuadas a cada caso.

La AEMPS está actualizando las fichas técnicas y los prospectos de medicamentos con ácido valproico.

4.- INTERFERONES BETA (AVONEX[®], BETAFERON[®], EXTAVIA[®], REBIF[®]): RIESGO DE MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA Y SÍNDROME NEFRÓTICO (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 12/2014)

El uso de interferón beta se puede asociar a la aparición de microangiopatía trombótica y síndrome nefrótico, pudiéndose presentar desde varias semanas hasta incluso años después de iniciarse el tratamiento.

Se recomienda a los profesionales sanitarios vigilar la aparición de signos y síntomas de microangiopatía trombótica y de síndrome nefrótico. En caso de presentarse, se recomienda iniciar el tratamiento correspondiente y suspender la administración de interferón beta

Las agencias de medicamentos de la Unión Europea (UE), en el seno del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), han llevado a cabo la evaluación de los datos disponibles sobre la asociación de microangiopatía trombótica (MAT) y síndrome nefrótico (SN) con el uso de interferones beta en pacientes con esclerosis múltiple.

Estas reacciones se identificaron tras recibirse varios casos a través de los sistemas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y su evaluación concluye que el uso de interferones beta puede asociarse con la aparición de MAT, así como de SN con nefropatías subyacentes. En ambos casos, su aparición puede ocurrir transcurridas varias semanas o incluso años desde el inicio del tratamiento. La mayoría de los casos de MAT se manifestaron como púrpura trombótica trombocitopénica o síndrome urémico hemolítico.

La MAT es una enfermedad grave caracterizada por la aparición de trombosis microvascular oclusiva y de hemólisis secundaria. Las manifestaciones clínicas iniciales incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición e insuficiencia renal. Entre los resultados de laboratorio sugestivos de MAT se incluyen una disminución del recuento de plaquetas, un aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero y esquistocitos en el frotis de sangre.

Actualmente se encuentran comercializados en España los siguientes medicamentos con interferón beta: interferón beta-1a: Avonex[®], Rebif[®] ; interferón beta-1b: Betaferon[®], Extavia[®].

La ficha técnica y el prospecto de estos medicamentos están siendo actualizados con la información relativa a la MAT y al SN, y pueden consultarse a través de la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.aemps.es).

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios implicados en el seguimiento de los pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento con interferones beta lo siguiente:

1.- En relación con la microangiopatía trombótica:

- Vigilar la aparición de manifestaciones clínicas de MAT y, en tal caso, realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal.
- En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

2.- En relación con el síndrome nefrótico:

- Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de SN, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal.
- En caso de aparición de SN, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

5.- BROMOCRIPTINA (PARLODEL®) EN INHIBICIÓN DE LA LACTANCIA: CONDICIONES DE USO (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 10/2014)

Tras la evaluación del balance beneficio-riesgo de bromocriptina (Parlodel®) para la supresión de la lactancia, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha concluido que el balance beneficio-riesgo se mantiene favorable, teniendo en cuenta lo siguiente:

- Utilizar únicamente cuando esté médicamente indicado y no de forma rutinaria para la supresión de la lactancia o el alivio de síntomas post-parto.
- No se debe utilizar en mujeres con hipertensión arterial no controlada, trastornos hipertensivos del embarazo u otras patologías cardiovasculares graves, así como en aquellas con síntomas o antecedentes de patología psiquiátrica severa.
- Debe controlarse la tensión arterial de las pacientes durante el tratamiento, en particular durante los primeros días

Parlodel® (bromocriptina) está comercializado en España en comprimidos de 2,5 y 5 mg, autorizado para la inhibición de la lactancia, hiperprolactinemia, prolactinoma, tratamiento complementario de acromegalia y enfermedad de Parkinson. La presentación de 5 mg únicamente está autorizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (para una información detallada, consultar la ficha técnica en www.aemps.gob.es).

Recientemente, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado la evaluación del balance beneficio-riesgo de bromocriptina en su indicación como inhibidor de la lactancia.

Esta revisión se ha llevado a cabo a solicitud de la autoridades francesas como consecuencia de un incremento de la notificación de sospechas de reacciones adversas graves cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular), neurológicas (convulsiones) y psiquiátricas (alucinaciones, episodios maníacos) asociadas a su uso como inhibidor de la lactancia. Estas posibles reacciones adversas ya estaban descritas para bromocriptina.

Se han analizado los datos procedentes de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, de ensayos clínicos, de estudios observacionales y de la literatura científica. En esta revisión no se han incluido otras indicaciones diferentes a la supresión de la lactancia.

Respecto a los datos de seguridad, los casos de sospechas de reacciones adversas cardiovasculares, neurológicas y psiquiátricas notificados no se han considerado elevados en términos absolutos teniendo en cuenta el uso de bromocriptina para esta indicación desde su autorización. De entre los casos graves, un porcentaje elevado tenían otros factores contribuyentes. Además, el post-parto es en sí mismo un periodo de riesgo para este tipo de acontecimientos. Los datos procedentes de estudios observacionales en los que se analizaron los riesgos de hipertensión arterial, acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares y convulsiones no apoyan una asociación con el tratamiento.

No obstante, debido a la existencia de casos notificados sin factores contribuyentes y con una reaparición de la reacción adversa tras una nueva exposición a bromocriptina, no se puede descartar que bromocriptina, pueda incrementar el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y trastornos neuropsiquiátricos asociados al periodo post-parto.

Los datos de eficacia procedentes de ensayos clínicos confirman que bromocriptina es eficaz en esta indicación, al igual que otros agonistas dopaminérgicos.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto el PRAC ha concluido que el balance beneficio-riesgo de bromocriptina en la inhibición de la lactancia se mantiene favorable, respetando las siguientes condiciones:

- **Bromocriptina únicamente debe utilizarse cuando la supresión de la lactación esté médicamente indicada y no de forma rutinaria para la supresión de la lactancia o el alivio de síntomas post-parto como el dolor y tensión mamaria, para los que existen alternativas no farmacológicas o el uso de analgésicos.**
- **No se debe utilizar en mujeres con hipertensión arterial no controlada, trastornos hipertensivos del embarazo (eclampsia, pre-eclampsia o hipertensión durante el embarazo), hipertensión post-parto, antecedentes de cardiopatía isquémica u otras patologías cardiovasculares graves, así como en aquellas con síntomas o antecedentes de patología psiquiátrica severa.**
- **La tensión arterial de las pacientes debe vigilarse durante el tratamiento, en particular durante los primeros días.**

- **En el caso que de que se presente hipertensión arterial, dolor torácico o cefalea severa o mantenida indicativa de origen central, el tratamiento deberá suspenderse.**

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser ratificadas 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.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios seguir estas condiciones de uso, reflejadas en la ficha técnica del medicamento.

6.- REACTIVACIÓN DE LA HEPATITIS B SECUNDARIA A TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 11/2014)

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes en tratamiento con quimioterapia antineoplásica o inmunosupresores puede ocurrir durante el mismo o después de un tiempo prolongado una vez finalizado.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios:

- Realizar el cribado de VHB antes de iniciar la terapia antineoplásica o inmunosupresora.
- Tener en consideración las recomendaciones de prevención del VHB en este tipo de pacientes, establecidas por la European Association for the Study of the liver (EASL), y por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), en su guía de práctica clínica sobre el manejo de la infección crónica por el VHB

Tras la notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) de un caso de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) con desenlace mortal en un paciente que había sido tratado con rituximab, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado el impacto clínico que supone la reactivación de este virus cuando se realiza un tratamiento con medicamentos inmunosupresores, así como las recomendaciones actuales de prevención y su abordaje en la práctica clínica.

La reactivación del VHB asociada a la administración de terapia inmunosupresora, quimioterapia o agentes citotóxicos es un hecho conocido y se debe a un aumento de la replicación del virus en pacientes portadores inactivos o con infecciones pasadas de VHB. Aunque puede ocurrir al inicio y en cualquier momento del tratamiento, es frecuente que suceda al final de este, por el fenómeno de reconstitución inmunológica. Puede cursar desde una forma asintomática hasta una hepatitis fulminante.

Se han descrito reactivaciones de este virus en tres grupos de pacientes: aquellos que son sometidos a quimioterapia para tumores sólidos y hematológicos, aquellos que son tratados con inmunomoduladores o tratamientos biológicos y aquellos que son sometidos a inmunosupresión por trasplante de órganos sólidos.

Entre los medicamentos que se han asociado a la reactivación del VHB se encuentran las siguientes:

- Quimioterapia tradicional: ciclofosfamida, metotrexato, mercaptopurina, fluorouracilo, gemcitabina, vinblastina, vincristina, etopósido, docetaxel, bleomicina, mitomicina, doxorubicina, epirubicina.
- Anticuerpos monoclonales: rituximab, ofatumumab, tocilizumab, ustekinumab, alemtuzumab.
- Anti-TNF: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab.
- Corticosteroides: dexametasona, prednisona, prednisolona, metil-prednisolona.

Los datos disponibles actualmente sugieren que la frecuencia observada de la reactivación del VHB asociada a rituximab es superior que con la quimioterapia antineoplásica.

A pesar de que el riesgo de la reactivación de hepatitis B en los pacientes tratados con inmunosupresores es conocida desde hace años, los datos procedentes de encuestas recientes indican que el estudio del perfil serológico del paciente con respecto a la infección por el VHB⁴ antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor no se realiza de forma rutinaria.

Por esta razón la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios que vayan a prescribir tratamiento quimioterápico o inmunosupresor a sus pacientes la necesidad de realizar cribado de VHB (HBsAg y anticuerpos anti-HBc) antes de iniciar el tratamiento.

Asimismo, la AEMPS aconseja seguir las siguientes recomendaciones de tratamiento establecidas por la *European Association for the Study of the liver (EASL)*, y por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), en su guía de práctica clínica sobre el manejo de la infección crónica por el VHB (*EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology* 57 (2012) 167–185 y *AEEH: Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012). Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 512-528):

1.- Pacientes seronegativos para hepatitis B: se recomienda vacunación.

2.- Pacientes con HBsAg positivo o bien con HBsAg negativo y anticuerpos anti-HBc positivos: se realizará prueba de detección de ADN viral y se instaurará tratamiento con un análogo de nucleótido que se mantendrá hasta 12 meses después de finalizar la terapia inmunosupresora.

- **En los pacientes con HBsAg positivo:**
 - ✓ Si los niveles de ADN en suero son bajos (<2.000 UI/ml) y se va a realizar tratamiento inmunosupresor durante un corto periodo de tiempo, se recomienda administrar lamivudina.
 - ✓ Si los niveles de ADN en suero son elevados y/o se va a realizar tratamiento inmunosupresor durante un largo periodo de tiempo, se recomienda administrar entecavir o tenofovir.
- **En los pacientes con HBsAg negativo y anticuerpos anti-HBc positivos:**
 - ✓ Si los niveles de ADN en suero son detectables, se recomienda la misma pauta que para los pacientes con HBsAg positivo.

- ✓ Si los niveles de ADN en suero no son detectables:
 - En términos generales se recomienda realizar mediciones periódicas (entre 1 y 3 meses) de transaminasas y ADN, e iniciar tratamiento con un análogo de nucleótido cuando se inicie la reactivación del virus.
 - En pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a tratamiento con rituximab y/o regímenes combinados en los que no se pueda garantizar realizar mediciones periódicas del ADN viral se recomienda iniciar tratamiento con lamivudina.
- En pacientes con trasplante de médula ósea o células madre con anti-HBc positivos se recomienda administrar un análogo de nucleótido, si bien el tiempo de tratamiento no está establecido.
- En pacientes receptores de trasplante de hígado HBsAg negativos de donadores anti-HBc positivos se recomienda administrar un análogo de nucleótido de modo indefinido.

7.- DENOSUMAB (PROLIA®, ▼XGEVA®): RIESGO DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR E HIPOCALCEMIA (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 13/2014)

La osteonecrosis mandibular y la hipocalcemia son dos reacciones adversas conocidas para denosumab en sus distintas indicaciones.

Se recomienda a los profesionales sanitarios adoptar las medidas preventivas necesarias para evitar la aparición de osteonecrosis mandibular y/o hipocalcemia como son:

- Osteonecrosis mandibular: revisión y mantenimiento de la higiene bucal al inicio y durante el tratamiento, evitando durante el mismo procedimientos dentales invasivos en pacientes con factores de riesgo. No se debe iniciar el tratamiento con denosumab en pacientes con patologías odontológicas que requieran cirugía o que no se hayan recuperado aún de una cirugía maxilofacial previa.
- Hipocalcemia: corregir la hipocalcemia preexistente si fuera el caso, utilizar los suplementos de calcio y vitamina D necesarios y seguir las recomendaciones sobre monitorización de la calcemia según los medicamentos (Prolia®/Xgeva®) indicación y el tipo de paciente.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que debido a su mecanismo de acción conduce a la inhibición de la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo que provoca a su vez una disminución de la resorción ósea en el hueso cortical y trabecular.

Actualmente existen dos medicamentos autorizados en España con denosumab: Prolia® y Xgeva® (pueden consultarse sus fichas técnicas en www.aemps.gob.es):

- Prolia® está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres y en varones con riesgo elevado de fracturas, y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata.
- Xgeva® está indicado para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

La osteonecrosis mandibular (ONM) es una reacción adversa conocida para denosumab. Aunque puede aparecer en pacientes que reciben denosumab para el tratamiento de la osteoporosis, la mayor parte de los casos han tenido lugar en pacientes con cáncer.

La etiología de la ONM es desconocida, si bien se han identificado determinados factores de riesgo que favorecen su desarrollo: tratamiento previo con bisfosfonatos, edad avanzada, higiene bucal deficiente, procedimientos dentales invasivos, existencia de determinadas comorbilidades (p. ej. enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección), hábito tabáquico, diagnóstico de cáncer con lesiones óseas y determinados tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello).

La hipocalcemia también es un riesgo conocido para denosumab, ya que al inhibir la resorción ósea de los osteoclastos disminuye la liberación del calcio de los huesos al torrente circulatorio. El riesgo de que esta reacción adversa se produzca aumenta con el grado de insuficiencia renal del paciente. Se han producido casos de hipocalcemia sintomática grave, apareciendo la mayoría durante las primeras semanas de tratamiento. Los casos de hipocalcemia grave, pueden manifestarse clínicamente con prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, tetania, convulsiones y alteraciones del estado mental del paciente.

Dados los riesgos que acaban de exponerse en relación con denosumab, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

1.- En relación con el riesgo de osteonecrosis mandibular:

- **Antes de iniciar tratamiento con denosumab:**
 - **deberán evaluarse los factores de riesgo para el desarrollo de ONM.**
 - **se recomienda realizar una revisión dental y tratamiento preventivo odontológico apropiado.**
- **No administrar denosumab a pacientes con patologías dentales o mandibulares activas que requieran cirugía, ni a pacientes que no se hayan recuperado tras una cirugía máxilofacial previa.**
- **Durante el tratamiento con denosumab:**
 - **Evitar en lo posible, someter a los pacientes con factores de riesgo a procedimientos dentales invasivos.**
 - **Informar a los pacientes acerca de la importancia de mantener una buena higiene bucal, realizarse revisiones dentales periódicas y comunicar inmediatamente cualquier anomalía en la boca (por ej. movilidad dental, dolor o inflamación).**

- Para aquellos pacientes que desarrollen ONM durante el tratamiento, se establecerá un plan terapéutico individualizado en estrecha colaboración con un dentista o cirujano maxilofacial con experiencia en ONM. Se considerará además la pertinencia de interrumpir temporalmente el tratamiento con denosumab hasta que la situación se resuelva y se mitiguen, en la medida de lo posible, los factores de riesgo existentes.

2.- En relación con el riesgo de hipocalcemia:

- Antes de iniciar tratamiento con denosumab, deberá corregirse la **hipocalcemia** preexistente.
- Todos los pacientes deberán recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D, especialmente aquellos que presenten insuficiencia renal grave o se encuentren en diálisis.
- La monitorización de los niveles de calcio debe realizarse:
 - Antes de administrar la dosis inicial de Xgeva[®], así como de cada dosis de Prolia[®].
 - Dentro de las dos semanas siguientes a la administración de la dosis inicial en todos los pacientes tratados con Xgeva[®], así como en aquellos tratados con Prolia[®] con riesgo de hipocalcemia (p. ej. pacientes con insuficiencia renal grave) .
 - En caso de aparición de síntomas que hagan sospechar hipocalcemia o en aquellos casos donde esté clínicamente indicado.
- Indicar a los pacientes que comuniquen cualquier síntoma sugestivo de hipocalcemia.

CONSULTAR RESUMEN DEL SISTEMA DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS MEDIANTE TARJETA AMARILLA EN LA ÚLTIMA PÁGINA DE ESTE BOLETÍN

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