

# BOLETÍN

Número cuarenta y cuatro. Octubre 2017. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

## SUMARIO

### 1. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A MONOFERRO®: EL LARGO PROCESO DE LA TOMA DE MEDIDAS REGULADORAS

### 2. ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

## REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A MONOFERRO®: EL LARGO PROCESO DE LA TOMA DE MEDIDAS REGULADORAS

Los objetivos principales de la vigilancia postcomercialización de un medicamento son básicamente dos: detectar efectos adversos no observados (desconocidos) durante los ensayos clínicos precomercialización o detectar un riesgo comparativo mayor, frente a otros medicamentos de su grupo, de un efecto adverso observado (conocido) para un medicamento. Además, respecto al segundo objetivo, es frecuente la falsa presunción del *me too*, es decir, asumir que los efectos adversos de un medicamento serán similares a los que se conoce que producen otros medicamentos del mismo grupo y que su incidencia será similar.

La notificación espontánea postcomercialización de la sospecha de un efecto adverso no conocido para un medicamento, puede, respecto al primer objetivo, poner en la pista de un efecto adverso nuevo y esto *per se* ya tiene un gran valor. Respecto al segundo objetivo, sin embargo, es más difícil llegar a la meta deseada, dada la habitual inexistencia pre y postcomercialización de estudios comparativos, o con suficiente tamaño muestral, frente a otros medicamentos de su grupo, lo que en la práctica hace difícil demostrar el exceso de riesgo de un efecto adverso, salvo que éste sea muy llamativo, mediante la simple acumulación de casos espontáneos notificados.

A continuación se describe cronológicamente el caso de Monoferro®, que ilustra la complejidad del proceso desde la identificación de un posible riesgo asociado a un medicamento hasta la toma de medidas reguladoras:

– Julio 2013. La Agencia española de medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS), mediante una Nota Informativa y de común acuerdo con las demás agencias de la UE, informó a los profesionales sanitarios que se habían comunicado reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes que habían recibido hierro intravenoso, y al no poderse comparar el perfil de seguridad entre los diversos prepara-

dos, debido a que se trata de notificaciones espontáneas, hizo las recomendaciones extensibles a todos los preparados IV [2].

– Enero 2014. La Comisión corporativa de Farmacia de Osakidetza declara alternativas terapéuticas a Ferinject® (hierro carboximaltosa) y Monoferro® (hierro isomaltósido) para el tratamiento de los pacientes no ingresados con déficit de hierro que precisen de altas dosis ( $\geq 1000\text{mg}$ ) en un breve periodo de tiempo (2-3 semanas). En el primer procedimiento abierto de contratación (desde diciembre 2014) resultó adjudicado Ferinject®, y en el segundo (desde el 23/enero/2017) resultó adjudicado Monoferro®.

– 30 de abril de 2017. En la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV se habían recibido 17 notificaciones de reacción de hipersensibilidad a Monoferro® (una de parada cardio-respiratoria) desde 6 hospitales de Osakidetza. Hasta esa fecha se habían tratado en Osakidetza 487 pacientes con Monoferro®. Desde el 1/01/2016 a 31/01/2017 se trataron en Osakidetza® 1.350 pacientes con Ferinject®, sin que se hubiera notificado a la Unidad de Farmacovigilancia ningún caso de reacción adversa.

En la revisión de la literatura se encontraron 13 estudios con hierro isomaltósido posteriores a la autorización, con diversos diseños (5 sin grupo control), en diversas indicaciones, de corta duración, algunos de ellos promovidos por el fabricante. En estos estudios se incluyeron 3.339 pacientes (2.431 hierro isomaltósido) y se describieron 23 reacciones de hipersensibilidad (incidencia 0,95%). Solo un estudio comparó la aparición de reacciones de hipersensibilidad y de hipofosfatemia entre hierro carboximaltosa y hierro isomaltósido. Además, se estimaba que para ver diferencias en la tasa de efectos adversos entre dos hierros IV se necesitarían 6.600 pacientes [2].

Por favor comunicar **todas** las sospechas de reacciones a estos **nuevos medicamentos**:

Acilidinio (▼ Eklira Genuair®, ▼ Bretaris Genuair®,  
▼ Duaklir Genuair®, ▼ Brimica Genuair®)  
Alogliptina (▼ Vipidia®, ▼ Vipdomet®, ▼ Incresync®)  
Dapagliflozina (▼ Ebymect®, ▼ Edistride®, ▼ Forxiga®,  
▼ Xigduo®)

Edoxaban (▼ Lixiana®)  
Empagliflozina/Metformina (▼ Synjardy®)  
Idarucizumab (▼ Praxbind®)  
Nivolumab (▼ Opdivo®)  
Vilanterol (▼ Rellvar Ellipta®, ▼ Anoro®)

En FEDRA (base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia) había 47 notificaciones de Monoferro®. Su distribución por años y CCAA era no uniforme y se observaban cuatro picos de notificación, Castilla y León (2013), Murcia (2016), Asturias y País Vasco (2017). En el resto de CCAA había una o ninguna.

En Eudravigilance (base de datos europea de farmacovigilancia) había 631 notificaciones de hipersensibilidad para Hierro isomaltósido, de un total de 782 notificaciones; para Hierro carboximaltosa 1668 casos de hipersensibilidad sobre un total de 2582 notificaciones. El análisis comparativo indicó una pequeña, pero significativa desproporción de notificaciones de hipersensibilidad para hierro isomaltósido frente a carboximaltosa.

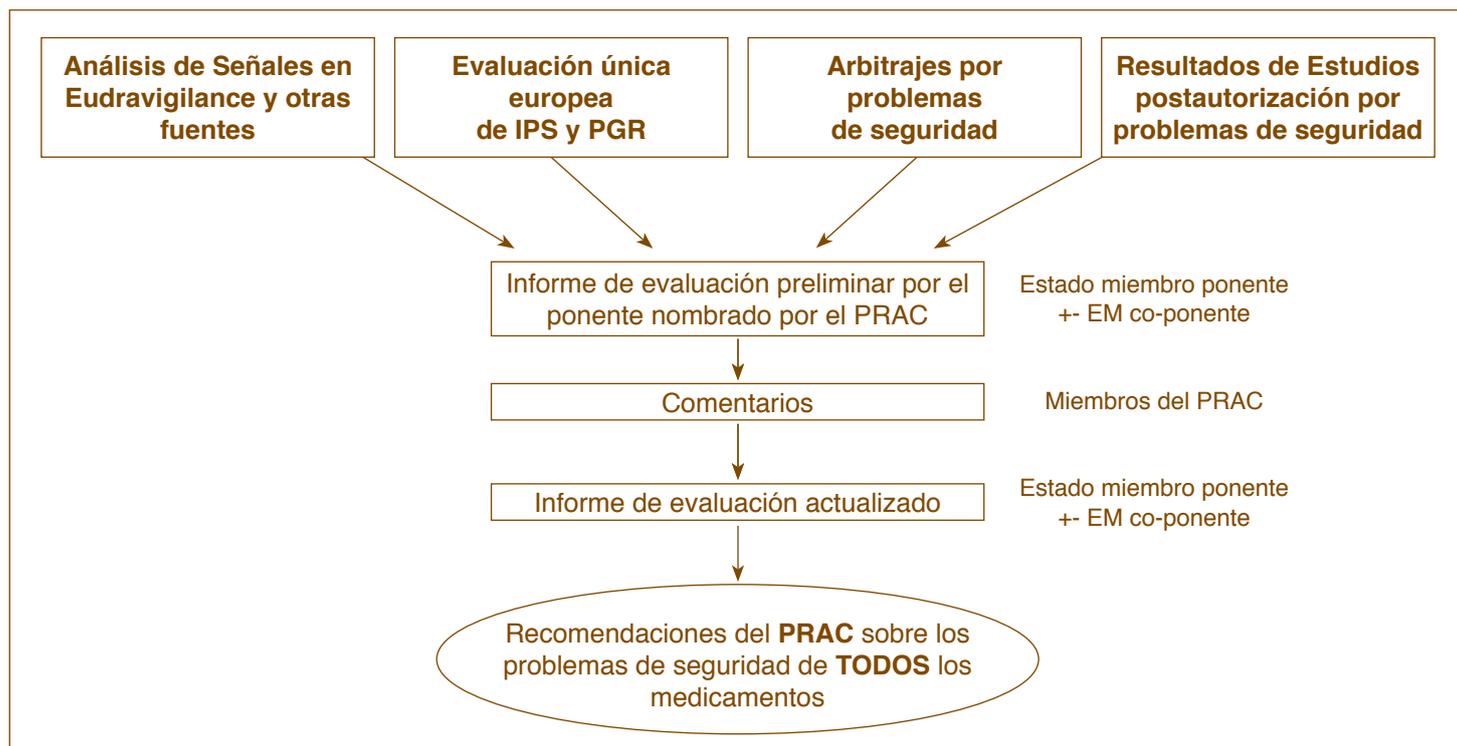
- 26 de mayo de 2017. La Unidad de FV de la CAPV presenta en Madrid en la Agencia española de medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS), en la reunión ordinaria del Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia, un informe con los datos reseñados anteriormente. La AEMPS toma nota de la preocupación existente e indica que revisará los informes periódicos de seguridad (IPS) de todos los preparados de hierro intravenoso (incluido isomaltósido) en los primeros días de julio.
- 26 de junio de 2017. A petición de la Comisión corporativa de Farmacia de Osakidetza la Unidad de Farmacovigilancia elaboró un primer Informe con datos actualizados (27 casos) en el que además se señaló que podría ser prudente, en tanto la AEMPS finalizaba su revisión, recomendar que se administre estos preparados de hierro IV a velocidades de infusión lentas para intentar reducir la prevalencia de las reacciones de hipersensibilidad.
- 30 de junio de 2017. El laboratorio distribuidor en España de hierro isomaltósido notifica a la base de datos del SEFV dos nuevos casos de reacciones de hipersensibilidad procedentes de la CAPV, con desenlace mortal. Al tener conocimiento de ello desde la Unidad de Farmacovigilancia se les llamó para conocer el hospital de origen, que resultó ser de la red de Osakidetza. A través de una enfermera del hospital de día concernido se tuvo acceso a la información completa de los dos casos, que resultaron ser un caso de

parada respiratoria, que se recuperó tras reanimación, aunque falleció 12 días después, y otro, con desenlace mortal inmediato tras la administración.

- 3 de julio de 2017. La Unidad de Farmacovigilancia actualiza el Informe de 26 de junio (29 casos), que a través de la Dirección de Farmacia del Gobierno Vasco es enviado a la secretaria de la Comisión Corporativa de farmacia de Osakidetza.
- 5 de julio de 2017. La Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza comunica a los Directores de todas las organizaciones sanitarias de Osakidetza, mediante circular interna, que a propuesta de la Comisión Corporativa de farmacia, ha decidido tener disponible también el hierro carboximaltosa. En términos prácticos esto significaba que a partir de esa fecha pasaban a estar disponibles en Osakidetza, el hierro sacarosa, hierro isomaltósido y hierro carboximaltosa.
- 19 de julio de 2017. La AEMPS emite una Nota informativa de Seguridad [3] en la que indica que tras completar la revisión de los IPS, los datos de notificación en FEDRA de reacciones a los preparados de hierro IV, y los datos de consumo estimados en España de hierro IV, ha concluido que la tasa de notificación de reacciones graves de hipersensibilidad a isomaltósido es bastante más elevada que para otros hierros IV y recomienda no iniciar nuevos tratamientos con hierro isomaltósido (Monoferro®).

Llegados a este punto erróneamente se podría interpretar que el proceso ha finalizado. Sin embargo, la decisión de no iniciar tratamientos nuevos con Monoferro® es temporal hasta que se complete la evaluación de la señal por el *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos. Debido a que el medicamento está autorizado y comercializado en varios países de la Unión Europea y la competencia de los estados únicamente alcanza a las suspensiones temporales, será en última instancia la Comisión Europea la que tendrá la decisión final. Para una mejor comprensión del procedimiento véase el Boletín 38, de setiembre 2014 y la figura adjunta.

**Figura 1. Proceso de evaluación de riesgos post-autorización en la Unión Europea. IPS (Informe periódico de seguridad), PGR (Plan de Gestión de Riesgos), PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)**



## Comentarios

En primer lugar subrayar en este caso la eficacia de la notificación espontánea (caso a caso) de sospechas de reacciones adversas. Desde la primera notificación en la CAPV hasta la Nota Informativa de la AEMPS, transcurrieron 5 meses. Es lógica la cautela de las autoridades reguladoras de medicamentos, pero cuando los datos de una señal son consistentes la señal resulta finalmente confirmada.

En segundo lugar, los datos publicados en la literatura corroboran en este caso la dificultad de detectar un riesgo comparativo mayor de un hierro IV frente a otros medicamentos de su grupo, ya que el nº de pacientes participantes en los estudios fue escaso (3.339 pacientes), solo se ha publicado un estudio comparativo, y no se ha alcanzado el nº mínimo de pacientes necesario (6600) para observar diferencias entre preparados de hierro IV.

En tercer lugar, señalar que aun resultando lógico el planteamiento local, “tengo un problema que antes no tenía, resuélvase”, salvo que la decisión de compra sea de un único hospital, algo cada vez menos frecuente en los Servicios de Salud de las CCAA, las autoridades locales, aunque fueran presionadas, no pueden impedir el uso de un medicamento comercializado. Además, si como es el caso de Monoferro®, un Servicio de Salud decide realizar una compra centralizada por concurso de un medicamento, ante los primeros datos de una potencial señal de alarma con dicho medicamento no puede unilateralmente

rescindir un contrato, en tanto no disponga del respaldo de una decisión reguladora de la autoridad competente en medicamentos (AEMPS en España), ya que ninguna CCAA es competente para adoptar una decisión de suspensión de un medicamento comercializado.

En cuarto lugar, y aun cuando sea de interés exclusivamente local (Comunidad Autónoma Vasca) es interesante describir el formato por el que las notificaciones del Monoferro® llegaron a la Unidad de Farmacovigilancia: **tarjetas amarillas en papel** (8), **formulario on line** en la intranet de Osakidetza (8), **registro en Osabide Global** (8), **e-mail** (6) y **laboratorio distribuidor** (2). Subrayar en este punto que todas las vías son válidas, siempre y cuando contengan la información mínima que permita la correcta identificación y validación del caso, algo que en esta señal se ha producido en todas las notificaciones, excepto en dos de las más graves, ambas llegadas a través del laboratorio, a pesar de haberse producido en un hospital de Osakidetza. En estos dos casos, sólo gracias a la colaboración del laboratorio identificando el hospital de origen, se pudo finalmente disponer de la información mínima necesaria.

En conclusión, subrayar la necesidad de la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, sobre todo las graves y las de los medicamentos sometidos a seguimiento adicional (▼ triángulo negro), y como se refleja en este caso, su utilidad para la toma de medidas reguladoras.

1. Nota Informativa de la AEMPS accesible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/nota-informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH\\_FV\\_20-2013-hierro\\_intravenoso.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/nota-informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_20-2013-hierro_intravenoso.pdf).

2. Critchly J.U., Dunbar Y.E. Adverse events associated with intravenous iron infusion (low

molecular-weight iron dextran and iron sucrose): a systematic review. *Transfus Altern Transfus Med* 2007; 9:8-36.

3. Nota Informativa de la AEMPS accesible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH\\_FV\\_08-2017-hierro\\_isomaltosido.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_08-2017-hierro_isomaltosido.pdf).

## ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

Señales de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos.

La lista completa se puede consultar en:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000375.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp)

<b>Pramipexol – Distonía</b>	Se ha notificado ocasionalmente distonía axial, incluidos antecolis, camptocormia y pleurotótonos (síndrome de Pisa), en pacientes con enfermedad de Parkinson después de la dosis de inicio o tras el aumento progresivo de pramipexol.
<b>Mesalazina – Reacciones de fotosensibilidad</b>	Se han notificado reacciones graves en pacientes con afecciones cutáneas preexistentes, como dermatitis atópica y eccema atópico.
<b>Epoetinas – Reacciones adversas cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica</b>	Se han observado reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica, que pueden ser potencialmente mortales, con la administración de epoetinas. Los casos más graves se han observado con las epoetinas de acción prolongada.
<b>Gabapentina – Depresión respiratoria sin uso concomitante de opioides</b>	La gabapentina se ha asociado a depresión respiratoria grave. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal o uso concomitante de depresores del SNC y las personas de edad avanzada podrían correr un mayor riesgo de sufrir esta reacción adversa grave. En estos pacientes podría ser necesario ajustar la dosis.
<b>Albiglutida – Lesión renal aguda</b>	En pacientes tratados con albiglutida se ha descrito deshidratación, que a veces conduce a insuficiencia y deterioro renal agudo, y se ha producido sin efectos gastrointestinales. Los pacientes deben ser informados sobre el riesgo potencial de deshidratación y adoptar precauciones para evitar quedarse sin fluidos.
<b>Nivolumab, pembrolizumab – Rechazo de trasplante</b>	Tras la comercialización se ha notificado el rechazo de trasplantes de órganos sólidos en pacientes tratados con inhibidores de la PD-1. El tratamiento con nivolumab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplantes de órganos sólidos. En estos pacientes se debe tener en cuenta el beneficio del tratamiento con nivolumab frente al riesgo de un posible rechazo del órgano.

## REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

Los enlaces a los vídeos explicativos (euskera, castellano) del procedimiento de registro y notificación de RAM en Osabide Global son:

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmakozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

## SUSCRÍBASE AL BOLETÍN EN FORMATO ELECTRÓNICO

Este boletín sólo se distribuye por vía electrónica. Los profesionales sanitarios que trabajan en Osakidetza recibirán el boletín en su dirección electrónica de trabajo y **no necesitan** suscribirse.

El resto de profesionales que deseen recibir el boletín deben enviar un e-mail a [farmacovigilancia@osakidetza.eus](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.eus) indicando la dirección de correo electrónico en la que desean recibirlo.

Puede consultar los números publicados (a partir del nº 18) en:

<https://www.osakidetza.euskadi.eus/farmacovigilancia-boletines/r85-pkfarm06/es/>

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**  
Teléfono : 94 400 7070 • Fax : 94 400 7103 • Email: [farmacovigilancia@osakidetza.eus](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.eus)



FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA  
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA  
Barrio Labeaga, 46-A  
☎ 94 400 70 70  
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

**EUSKO JAURLARITZA**

OSASUN SAILA  
Administrazio eta Finantzaketa  
Sanitarioko Sailburuordetza  
Farmaziako Zuzendaritza



**GOBIERNO VASCO**

DEPARTAMENTO DE SALUD  
Viceconsejería de Administración y  
Financiación Sanitarias  
Dirección de Farmacia

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García.

Comité Editorial: Jon Iñaki Betolaza, Iñigo Aizpuru, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Ramón Saracho, Jesús Fernández de Mendiola, Pilar Manrique.

Depósito Legal BI-2154-07

Sistema Español de Farmacovigilancia