

BOLETÍN

Número cuarenta y uno. Abril 2016. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. OSABIDE GLOBAL: NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- MEDICAMENTOS BIOSIMILARES
- CORTICOIDES INHALADOS Y RIESGO DE NEUMONIA EN EPOC

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

OSABIDE GLOBAL: NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Desde que existe la posibilidad de realizar la notificación de RAM desde Osabide Global hemos recibido consultas de cómo realizarla. Recordamos los pasos a seguir:

- Se deberá pulsar el icono  ubicado junto al título del apartado.
- Los datos mínimos para el registro de una RAM son la descripción y la fecha de inicio, por ejemplo: "hemorragia digestiva a los 2 días de comenzar con Pradaxa el 20 de septiembre".
- Para notificar la RAM registrada a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco se deberá pulsar el icono de envío que está a la derecha de la descripción de la RAM, aparecerá:

✓ HFT – Historial Fármaco Terapéutico.

Se completará automáticamente y presentará la medicación del paciente de los últimos tres meses (extraída de PRESBIDE). **Se debe marcar como "causa" el medicamento/os que se sospeche sea causante de la reacción adversa.**

✓ Otros medicamentos

Se pueden indicar otros medicamentos que no estén en el HFT y puedan ser los causantes de la reacción adversa.

✓ Reacciones Adversas.

Para cada reacción se debe especificar su descripción, las fechas de inicio y fin y el desenlace.

IMPORTANTE: Para que la ficha de notificación esté completa se deberá indicar:

- Un medicamento causante en el HFT o indicar alguno en la tabla de otros medicamentos.
- Una o varias reacciones adversas.

Se debe hacer desde el apartado **ALERTAS**.



Para FINALIZAR LA COMUNICACIÓN DE LA RAM SE DEBE PULSAR EL BOTON GUARDAR (arriba a la derecha)

Recomendamos la utilización de este procedimiento, ya que quedará en la historia clínica del paciente, además de resultar más sencillo.

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

Aclicidinio (▼ Eklira Genuair®, ▼ Bretaris Genuair®)
Alogliptina (▼ Vipidia®, ▼ Vipdomet®, ▼ Increync®)
Apixaban (▼ Eliquis®)
Dabigatran (Pradaxa®)
Dapagliflozina (▼ Forxiga®, ▼ Xigduo®)
Denosumab (Prolia®)
Edoxaban (▼ Lixiana®)
Empagliflozina/Metformina (▼ Synjardy®)

Indacaterol (▼ Ultibro Breezhaler®, ▼ Xoterna®)
Linagliptina (▼ Trajenta®)
Mirabegron (▼ Betmiga®)
Prasugrel (Efient®)
Rivaroxaban (▼ Xarelto®)
Roflumilast (▼ Daxas®)
Vilanterol (▼ Rellvar Ellipta®)

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Los medicamentos biológicos se obtienen a partir de material biológico, como tejidos o fluidos animales o humanos, p. ej. heparinas, hemoderivados, o a partir de microorganismos, p. ej. vacunas. Por otra parte, los medicamentos biotecnológicos se obtienen empleando técnicas de ingeniería genética. La utilización de ambos tipos de medicamentos ha ido creciendo con los años. Si bien presentan un perfil de eficacia y de seguridad aceptable, su inconveniente principal es su elevado precio que es debido a muchos y complejos factores (el proceso de producción y su control constituyen sólo una pequeña parte del mismo), pero al igual que ocurrió con los medicamentos genéricos, la legislación sobre medicamentos biosimilares tiene el mismo objetivo, tratar de reducir el coste de los tratamientos basados en medicamentos biológicos/ biotecnológicos introduciendo competitividad en el mercado.

Una vez que concluye el periodo de protección de la patente de un medicamento biológico/biotecnológico es posible el desarrollo de un medicamento biosimilar a éste.

Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que contiene una versión de la sustancia activa del medicamento biológico original (denominado medicamento de referencia), previamente autorizado en el Espacio Económico Europeo. El principio activo del biosimilar y el del medicamento de referencia debe ser el mismo, en términos moleculares y biológicos, p. ej. si la sustancia activa es una proteína, se espera que la secuencia de aminoácidos sea la misma.

Es necesario llevar a cabo extensos estudios preclínicos y clínicos para demostrar la comparabilidad en términos de calidad, seguridad y eficacia respecto al medicamento biológico/biotecnológico escogido como producto de referencia. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha elaborado una guía general sobre el contenido de estos estudios que incluyen anexos específicos para medicamentos biosimilares determinados (p. ej: biosimilares de insulina, hormona de crecimiento, eritropoyetina, factor estimulador de colonias de granulocitos, interferón alfa, heparinas de bajo peso molecular).

Por tanto, a diferencia de los medicamentos genéricos la aprobación de los biosimilares, requiere estudios preclínicos y clínicos destinados a establecer su perfil de eficacia y seguridad en comparación con el medicamento de referencia mediante ensayos clínicos. En los

genéricos, los estudios farmacocinéticos son suficientes para satisfacer el requisito de bioequivalencia entre el genérico y el innovador, sin necesidad de demostrar la eficacia, ya que ésta se presupone al ser la misma molécula.

La posología y la vía de administración del biosimilar deben de ser iguales a las del medicamento de referencia y cualquier diferencia en materia de formulación o excipientes requieren justificación o estudios adicionales.

Los medicamentos biológicos/biotecnológicos suelen utilizarse para más de una indicación terapéutica. Si la biosimilaridad se ha demostrado en una indicación, la extrapolación del perfil de eficacia y seguridad del biosimilar en el resto de indicaciones del medicamento de referencia es posible, pero con la debida justificación científica.

Otro requisito necesario para la autorización de los medicamentos biosimilares es la presentación de su propio plan de farmacovigilancia y plan de gestión de riesgos, por ello todos llevan el símbolo ▼ (medicamento sujeto a seguimiento intensivo), características que también los diferencian de los medicamentos genéricos.

La farmacovigilancia es un aspecto importante en el desarrollo de los biosimilares. Desarrollar un biosimilar con un perfil de seguridad similar al medicamento de referencia puede ser difícil debido a la complejidad de su estructura y al complicado método de producción. Por tanto, pueden darse diferencias que pueden alterar su perfil de seguridad, que sólo se van a detectar después de la autorización del biosimilar. Uno de los principales problemas que afecta tanto a medicamentos biológico/biotecnológico originales como a los biosimilares es la inmunogenicidad. Es la capacidad de estos medicamentos para inducir una respuesta inmunitaria no deseada y depende de factores como el paciente, la enfermedad y el medicamento. Las consecuencias clínicas importantes incluyen una falta de eficacia por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes y una reacción anafiláctica grave. Estos efectos no son fácilmente previsibles, por lo que la inmunogenicidad siempre se debe abordar en el plan de gestión de riesgos.

La trazabilidad es otro aspecto importante para la farmacovigilancia de los medicamentos biológico/biotecnológico en general y por tanto, este aspecto no es diferente para los medicamentos biosimilares

Tabla 1. Medicamentos biosimilares autorizados en la UE y comercializados en España

Principio activo	Medicamento	Laboratorio	Fecha de Autorización	Comercializado en España
insulina glargina	Abasaglar	Lilly	2014	SÍ
epoetina alfa	Abseamed	Medice	2007	
	Binocrit	Sandoz	2007	SÍ
	Epoetin Alfa Hexal	Hexal AG	2007	
epoetina zeta	Retacrit	Hospira	2007	SÍ
	Silapo	Stada	2007	
etanercept	Benepali	Samsung Bioepis	2016	SÍ*
filgrastim	Accofil	Accord	2014	SÍ
	Biograstim	AbZ-Pharma	2008	
	Filgrastim Hexal	Hexal AG	2009	
	Grastofil	Apotex	2013	
	Nivestim	Hospira	2010	SÍ
	Ratiograstim	Ratiopharm	2008	SÍ
	Tevagrastim	Teva	2008	NO
	Zarzio	Sandoz	2009	SÍ
folitropina alfa	Ovaleap	Teva	2013	SÍ
	Bemfola	Finox	2014	SÍ
infliximab	Inflectra	Hospira	2013	SÍ
	Remsima	Celltrion	2013	SÍ
somatropina	Omnitrope	Sandoz	2013	SÍ

*autorizado, pendiente de comercialización

autorizados, ya que cambios en el proceso de producción pueden dar lugar a riesgos de lotes o productos específicos. Por lo tanto, la comunicación de cualquier reacción adversa requiere, además de la identificación del principio activo, el registro del nombre comercial y del número de lote específico para una adecuada trazabilidad, tanto de medicamentos innovadores como biosimilares.

La intercambiabilidad y sustitución de los medicamentos biosimilares están fuera del ámbito de actuación de la EMA y por lo tanto, al ser de competencia nacional, nunca se han incluido en las guías

1. Ruiz Antúnez S. Normativa legal Europea sobre medicamentos biosimilares. En: Pi Corrales G (coord.). *Libro Blanco de los Medicamentos Biosimilares en España: la garantía de acceso universal a medicamentos clave*. Fundación Gaspar Casal (ed.); Madrid, 2014: 61-80. Accesible en http://www.fgcasal.org/publicaciones/Libro_Blanco_de_los_Medicamentos_Biosimilares.pdf.
2. *Guideline on similar biological medicine products*. Acceso 8/3/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf.

sobre biosimilares. A diferencia de los medicamentos genéricos, la sustitución automática no se considera apropiada para los medicamentos biológicos y en muchos Estados miembros de la UE, incluyendo España, se han desarrollado normas específicas al respecto (Orden SCO/2874/2007, 28 septiembre).

Una vez que el biosimilar está en el mercado se convierte en una alternativa más dentro del mismo grupo terapéutico que el medicamento de referencia y otros equivalentes, por tanto, debe ser tratado como tal.

3. Reinisch W, Smolen J. *Biosimilar safety factors in clinical practice*. *Semin Arthritis Rheum*. 2015; 44(6 Suppl):S9-15
4. *Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins*. Acceso 08/03/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/10/WC500194507.pdf
5. Vermeer NS, Spierings I, Mantel-Teeuwisse A.K., Straus S.M., Giezen T.J., Leufkens H.G., Egberts T.C., De Bruin M.L. *Traceability of biologicals: present challenges in pharmacovigilance*. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(1):63-72.

CORTICOIDES INHALADOS Y RIESGO DE NEUMONÍA EN EPOC

El riesgo de neumonía asociada con corticoides inhalados, cuando se utilizan en pacientes con EPOC, se identificó por primera vez en 2007, cuando un estudio (1) mostró que los pacientes tratados con fluticasona, tanto en monoterapia como en combinación con salmeterol, tenían más riesgo de desarrollar neumonía que los tratados con placebo. Desde entonces, se han publicado ensayos clínicos, meta-análisis y estudios observacionales que confirman este riesgo. En el ensayo INSPIRE (2), en el que se comparaba tiotropio con salmeterol/fluticasona en pacientes con EPOC grave, se observó una frecuencia mayor de neumonías en el grupo con salmeterol/fluticasona (8% frente a 4%).

En un meta-análisis (3) que incluyó once ensayos y más de 14.000 pacientes con EPOC tratados con corticoides inhalados, su empleo se asoció con un incremento significativo del 34% en el riesgo de neumonía (RR 1.34; IC95% 1.03-1.75), pero sin incremento en la mortalidad. En el análisis de subgrupos, el riesgo de neumonía se relacionó con el uso de dosis altas (>1.000 mcg de beclometasona o equivalente), una mayor gravedad de la EPOC, una duración de tratamiento igual o inferior a dos años y también con la terapia de combinación. Otro metaanálisis (4), que incluyó 18 ensayos clínicos y 16.996 pacientes con EPOC tratados durante al menos 24 semanas con un corticoide inhalado, mostró nuevamente un mayor riesgo de neumonía (RR 1.60, IC95% 1.33-1.92) y neumonía grave (RR 1.71; IC95% 1.46-1.99), aunque no encontró significación estadística en el riesgo de mortalidad relacionada con la neumonía, ni en la mortalidad total.

En el estudio observacional PATHOS (5), en el que se compararon diferentes combinaciones fijas de corticoides inhalados con agonistas beta2 de acción larga, se observaron mayores tasas de neumonías y eventos relacionados, de ingresos hospitalarios y de mortalidad por dichas neumonías con fluticasona/salmeterol que con budesonida/formoterol. No hubo diferencias en la mortalidad por todas las causas.

En 2014, una revisión de la Cochrane (6) concluyó que la flutica-

sona y budesonida inhaladas, administradas solas o en combinación con agonistas beta2 de acción larga, se asociaban con un mayor riesgo de neumonía grave, aunque no se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad por neumonía. Por otro lado, fluticasona se asoció con un mayor riesgo de neumonías cuando se comparó con budesonida.

En muchos ensayos el riesgo de neumonía se asoció con una mayor duración de uso, formulaciones de corticoides inhalados más potentes y dosis más altas. Esto se vio en un estudio caso-control anidado en una cohorte de pacientes con EPOC, que mostró que los pacientes que recibían dosis altas de corticoides inhalados (1000 mcg de fluticasona/día o equivalente) tenían más del doble de riesgo de ingreso por neumonía (RR 2.25, IC95% 2.07-2.44)⁷. Sin embargo, esta relación dosis-efecto no se ha podido confirmar en otros estudios observacionales (7).

A pesar de que hay una importante evidencia que apoya la posibilidad de un mayor riesgo de neumonía con el uso prolongado de corticoides inhalados en pacientes con EPOC, los estudios no encuentran un incremento de la mortalidad relacionada con la neumonía y mortalidad total (8).

Aunque el mecanismo por el que los corticoides inhalados aumentan el riesgo de neumonía no se conoce del todo, los efectos inmunosupresores de estos fármacos en el epitelio respiratorio y la alteración del microbioma pulmonar parecen ser los más probablemente implicados (9).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha concluido la revisión que estaba llevando a cabo acerca de este riesgo confirmándolo (10).

Recientemente, se ha publicado en España un documento de consenso (11) sobre las indicaciones de los corticoides inhalados en EPOC que se han limitado a pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma, en pacientes con agudizaciones frecuentes y en no añadir un corticoide inhalado a broncodilatadores de larga duración para mejorar la función pulmonar del paciente con EPOC.

1. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J. *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
2. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. *The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):19-26
3. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. *Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA*. 2008;300(20):2407-16
4. Singh S, Amin AV, Loke YK. *Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis*. *Arch Intern Med*. 2009;169(3):219-29.
5. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, Ställberg B, Stratelis G, Goike H, Jörgensen L, Johanson G. *Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS)*. *BMJ*. 2013;346:f3306. doi: 10.1136/bmj.f3306

6. Kew KM, Seniukovich A. *Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3
7. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. *Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(2):162-6
8. Festic E, Bansal V, Gupta E, Scanlon PD. *Association of Inhaled Corticosteroids with Incident Pneumonia and Mortality in COPD Patients; Systematic Review and Meta-Analysis*. *COPD*. 2015 Dec 8:1-15. DOI:10.3109/15412555.2015.1081162.
9. Iannella H, Luna C, Waterer G. *Inhaled corticosteroids and the increased risk of pneumonia: what's new? A 2015 updated review*. *Ther Adv Respir Dis*. 2016. pii: 1753465816630208.
10. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_06-corticoides.pdf
11. Alcázar Navarrete B, Casanova C, Miravittles M, de Lucas P, Riesco JA, Rodríguez González-Moro JM; Working Group "Consensus document on the appropriate use of inhaled corticosteroids in COPD". "Correct use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease": a consensus document. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(4):193-8. doi: 10.1016/j.arbres.2014.11.001.

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

Inhibidores de la tirosina quinasa bcr-abl (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib) – Reactivación del virus de la hepatitis B	Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos pacientes se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.
Oxibutinina (Kentera) – Trastornos psiquiátricos	Se ha relacionado el uso de oxibutinina con acontecimientos anticolinérgicos psiquiátricos y del SNC, como trastornos del sueño (p.ej. insomnio) y trastornos cognitivos (deterioro de la memoria, amnesia, letargo), especialmente en pacientes de edad avanzada. Se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada, que pueden ser más sensibles a los efectos anticolinérgicos de acción central y mostrar diferencias en la farmacocinética.
Medicamentos de terapia hormonal sustitutiva (THS), que no son formas de uso vaginal, y que contienen estrógenos o una combinación de estrógenos-progestágenos (también se refiere a medicamentos que contienen tibolona); (bazedoxifeno, estrógenos conjugados) – incremento del riesgo de cáncer de ovario.	El uso de THS con estrógenos o combinaciones de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente superior de aparición de cáncer de ovario. El cáncer de ovario se produce con menos frecuencia que el cáncer de mama.
Bisfosfonatos – osteonecrosis del conducto auditivo externo	Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia, existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo.
Leflunomida – hipertensión pulmonar	Durante el tratamiento con leflunomida se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial, así como casos aislados de hipertensión pulmonar. El riesgo de que se produzcan estas afecciones puede ser mayor con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial.

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 indicando la dirección de correo electrónico en la que desean recibirlo.

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

http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkfarm06/es/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/farma03.html

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



Osakidetza

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

BARRUALDE-GALDAKAO ESI
OSI BARRUALDE-GALDAKAO

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Sanidad
Dirección de Farmacia

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García.

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

Depósito Legal BI-2154-07