

Alerta

de farmacovigilancia

► En este número:

P 1/I: TRATAMIENTO CON RITUXIMAB Y REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B
P 2/II: RESUMEN DE ACTIVIDADES EN ANDALUCÍA 2013

► **TRATAMIENTO CON RITUXIMAB Y REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B**

A propósito de un caso notificado a nuestro centro, en el que nos comunican una *reactivación del virus de la hepatitis B, ocurrida seis meses después de completar la terapia con Rituximab (RTX)*, planteamos el interés, de tratar en este boletín este tipo de reacción adversa, sus características y temporalidad con la exposición, junto con las nuevas recomendaciones introducidas en la ficha técnica de Mabthera®

Descripción del caso. Presentamos el caso notificado de un paciente varón de 79 años que recibe desde Abril de 2013 hasta 12/07/2013 Rituximab / Ciclofosfamida, Doxorubicina y Vincristina cada 21 días para un Linfoma. La serología previa al tratamiento era (HBs Ag -) y (AHBc Ac +). Las transaminasas presentan valores normales en pretratamiento (marzo/2013), y posteriores (Junio 2013 y Septiembre de 2013). En Diciembre de 2013 coincidiendo con clínica de astenia e ictericia, presenta un pico máximo GGT 472 U/L (VN 2-40), y GOT 657 U/L (VN 1-37). Los marcadores serológicos indican reactivación de VHB. La evolución es desfavorable a pesar del tratamiento, con desenlace mortal en Febrero de 2014.

► **Rituximab** es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD 20 que se expresa en la superficie de los linfocitos B. Este fármaco depleciona la población linfocitaria B y el nivel de anticuerpos, disminuyendo la respuesta inmune. Actualmente indicado en Linfoma no-Hodgkin, Leucemia linfática crónica, Artritis reumatoide Granulomatosis con poliangéitís y poliangéitís microscópica. Su posología es variable según la indicación.

► **La reactivación del VHB** se debe a un aumento de la replicación del virus en pacientes portadores inactivos o con infecciones pasadas de VHB y puede cursar de manera asintomática, pero en algunos casos puede causar hepatitis agudas e incluso hepatitis agudas graves y mortales. La mejor prevención, es mediante cribado del VHB y la adherencia a las recomendaciones en el seguimiento y tratamiento antiviral establecidas en las guías para la prevención y manejo de la hepatitis B crónica. La reactivación de la hepatitis B en el tratamiento con RTX, está ampliamente documentada en la bibliografía con publicaciones de series de casos y metanálisis, principalmente en los pacientes oncohematológicos en asociación a quimioterapia y corticoides con un riesgo cinco veces mayor en pacientes con linfoma tratados con RTX comparado con controles no tratados.

► **Nuevas recomendaciones**

En noviembre de 2013, se ha enviado una carta de seguridad a los profesionales sanitarios informando de la detección del VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con RTX así como no iniciar el tratamiento en caso de hepatitis B activa y la necesidad de adecuación a los estándares médicos locales. <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/Mabthera-11-11-13.pdf>. Estas recomendaciones se han incorporado en la ficha técnica de Mabthera®

► **Fisiopatología de la reactivación del virus de la hepatitis B en inmunosupresión.** Aunque la reactivación VHB puede ocurrir en el cualquier momento del tratamiento, es más frecuente al inicio o al finalizar éste debido al fenómeno de reconstitución inmunológica. En la fisiopatología de la reactivación del VHB en pacientes sometidos a inmunosupresión farmacológica se distinguen tres fases:

- **Primera fase de inmunotolerancia** en donde **acontece una alta replicación viral** (ADN de virus B alto, HBsAg y HBeAgpositivo) favorecida por una pobre respuesta inmune por la inmunosupresión farmacológica. Se expresan varios antígenos en el hepatocito; algunos se expresan en la membrana celular (HBcAg) y otros se liberan como partículas circulantes al torrente sanguíneo (HBsAg yHBeAg). Se caracteriza por la **ausencia de daño histológico y la normalidad de las transaminasas.**

- **Segunda fase de reconstitución inmune.** El cese de la inmunosupresión farmacológica (retirada del tratamiento inmunosupresor) recupera el sistema inmune, y se pierde la tolerancia inmunológica de la fase anterior. El sistema inmune destruye los hepatocitos infectados produciendo una elevación de transaminasas, un descenso progresivo en la viremia y la **necrosis o inflamación hepática.**

- **Tercera fase, de recuperación.** El ADN del Virus B, las transaminasas vuelven a valores normales tras la suspensión del tratamiento o la introducción de la terapia antiviral.

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Espontánea de Reacciones adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. La alerta de farmacovigilancia es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. Manuel Siurot, s/n H.U. Virgen del Rocío. 41013 Sevilla. Tfno. Y fax: 955 013 176. Email: caf.v.hvr.sspa@juntadeandalucia.es
Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.



► **En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia** a fecha 6/03/2014 identificamos 18 notificaciones espontáneas de reactivación de VHB en pacientes tratados con RTX. Todas las notificaciones (n=18) cumplían criterios de gravedad y el 50% tuvo un desenlace mortal. Como tratamiento concomitante al RTX, cabe destacar que en 16/18 casos la existencia de quimioterapia antineoplásica en diferentes regímenes, para indicación oncohematológica. La media de edad fue de 61 años (rango 38 a 81).

Los meses transcurridos desde la última dosis de RTX y la reactivación del VHB pudo ser calculada en 15/18 notificaciones, obteniéndose una media de 3,58 meses y mediana 2,16 (rango= 0-12 meses).

Mensaje clave

Recordamos a los profesionales sanitarios que las reactivaciones del virus de la hepatitis B en los pacientes en tratamiento con Rituximab, pueden aparecer meses después de completar el tratamiento. El seguimiento y diagnóstico de esta posibilidad, ante un paciente con clínica de hepatitis es importante.

En 12/18 notificaciones se comprobó que la fecha de la última administración de RTX, correspondía al final del tratamiento con RTX.

Estos datos son consistentes con las series de casos y metanálisis publicados, en donde se calcula la mediana del tiempo transcurrido entre la última dosis de RTX hasta la reactivación que se sitúa en torno 3 meses con un rango de 0 a 12 meses.

Bibliografía

1. E. Chew, Thursky K, Seymour F. *Very late onset hepatitis-B virus reactivation following rituximab despite lamivudine prophylaxis: the need for continued vigilance. Leuk Lymphoma, 2014; 55(4): 938-9*
2. Watanabe T, Tanaka Y. *Reactivation of hepatitis viruses following immunomodulating systemic chemotherapy. Hepatol Res 2013; 43: 113-121.*
3. Álvarez Suárez B. de la Revilla Negro, J Ruiz-Antoran B; Calleja Ponero TL *Reactivación de la hepatitis B y su impacto clínico actual. Rev Esp Enferm Dig, 2010, 102(9): 542-552*

4. Dong HJ, Ni LN, Sheng GF, Song HL, Xu JZ, Ling Y. *Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: A meta-analysis. J Clin Virol. 2013; 57(3):209-14*
5. Ganem D, Prince A.M. *Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. N Engl J Med. 2004; 351(12):351*
6. Maloney D. *Anti-CD20 Antibody Therapy for B-Cell Lymphomas. N Engl J Med 2012;366:2008-16.*
7. *Ficha Técnica MabThera® 2013 AEMPS.*
8. *European Association for the Study of the Liver. (EASL) clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2012; 57: 167-185.*

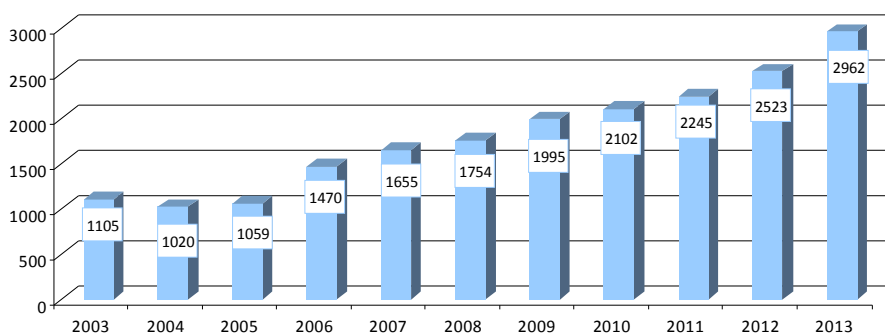
► RESUMEN DE ACTIVIDADES EN ANDALUCÍA 2013

La actual legislación sobre medicamentos y farmacovigilancia (RD 577/2013 DE 26 DE JULIO) tiene como objetivo principal optimizar y reforzar las actividades para vigilar las reacciones adversas de los medicamentos después de su autorización (farmacovigilancia). Uno de los cambios relevantes es impulsar la transparencia en el proceso de toma de decisiones y establecer mecanismos para aumentar la participación de los ciudadanos, implicándolos así en la seguridad de los medicamentos.

► **Notificaciones recibidas.** En el año 2013 se registraron y clasificaron 2.962 notificaciones de sospechas de RAM, procedentes de profesionales sanitarios (59.6%), industria farmacéutica (39.6%) y ciudadanos (0.7%).

Esto supone un incremento de un 17% con respecto al año anterior. La evolución del nº de notificaciones de los últimos años se muestra en la figura 1.

Figura 1. Evolución de las notificaciones totales en los últimos años



Todas las notificaciones que se reciben en el CAFV se validan y la información que contiene se evalúa y se carga en la base de datos Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas (FEDRA), ya sea como casos individuales iniciales (no notificadas previamente) de sospechas de reacciones adversas, notificaciones que contienen información de seguimiento o aquellas en los que se notifica el mismo caso por más de un notificador (desde la entrada en vigor de FEDRA 2.0 estas notificaciones se registran como un solo caso con más de un notificador o fuente primaria).

Hay situaciones en las que la notificación que se recibe se anula, es decir, la información que contiene no se carga en FEDRA desde nuestro centro. Las causas de anulación más frecuentes son: falta de datos mínimos, ensayo clínico, no pertenecer a nuestra Comunidad Autónoma.

Tabla 1. Notificaciones recibidas en el año 2013

PROCEDENCIA	TOTAL RECIBIDAS	Casos individuales notificados			SEGUIMIENTOS	ANULADAS
		Iniciales	Duplicados	Total		
PROFESIONALES SANITARIOS	1.766	1.468	23	1.491	12	263
INDUSTRIA	1.174	664	137	801	370	3
CIUDADANÍA	22	17	3	20	1	1
TOTAL	2.962	2.149	163*	2.312	383	267

*163 notificaciones ya se había notificado el caso previamente al CAFV.

Los profesionales sanitarios han notificado 1.491 casos individuales de sospechas de RAM.

El 49% (n=725) de estas notificaciones proceden de atención primaria.

Tabla 2. Notificaciones de profesionales sanitarios año 2013

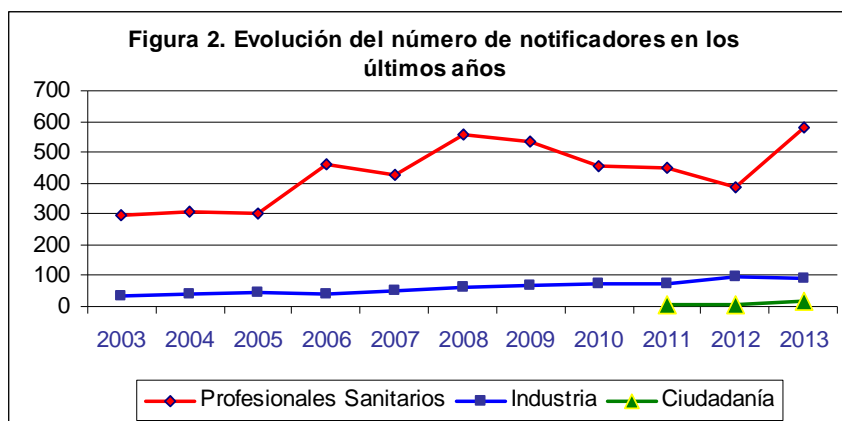
	Nº notificaciones (%)	Tasa x 10 ⁵ *
Médicos AP	446 (61'5%)	5'31
Farmacia extrahospitalaria	267 (36'8%)	3'18
Enfermeros atención primaria	12 (1'6%)	0'14
TOTAL	725	8'64

	Nº notificaciones (%)	Tasa x 10 ⁵
Médicos Hospital	448 (66'4%)	5'34
Farmacia hospitalaria	212 (31'4%)	2'53
Enfermeros hospital	14 (2%)	0'17
TOTAL	674	8'03

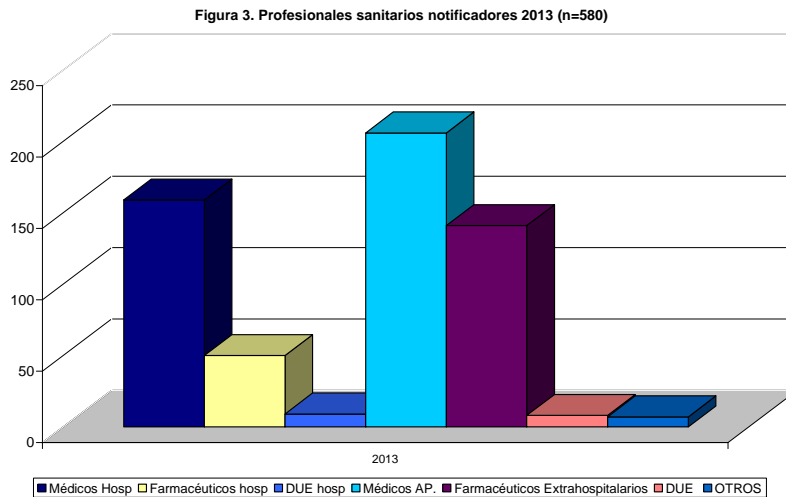
* tasa de notificación por 100.000 habitantes

► **Quién ha notificado.** Durante el año 2013 han participado un total de 687 notificadores: 580 profesionales sanitarios, 89 titulares de autorización de medicamentos y 18 ciudadanos.

La evolución de los notificadores en los últimos años se ve en la gráfica siguiente. Destaca el incremento en el año 2013 de los profesionales sanitarios (49.4% con respecto al año 2012).



La distribución por tipo de profesional sanitario que ha notificado aparece en la figura 3



Durante el año 2013 se han incorporado al programa 268 nuevos profesionales sanitarios (mediante TA), 46'2 % sobre el total de profesionales que han participado.

► **Vías de notificación.**

El 59.7% de las notificaciones de los profesionales sanitarios han sido enviadas a través de la página web del Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAFV).

El perfil de profesional sanitario que notifica a través de la página web se muestra en la tabla 4.

Profesional Sanitario	n° TA WEB	n° TA total	% de WEB
Médicos de hospital	268	448	59,82
Médicos AP	280	446	62,78
Farmacéuticos hospital	137	212	64,62
Farmacia extrahospitalaria	183	267	68,54
DUE hospital	4	14	28,57
DUE extrahospitalario	9	12	75,00

Desde enero de 2013, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha puesto en marcha una página web (www.notificaram.es) a través de la cual, tanto profesionales sanitarios como ciudadanos, pueden acceder a nuestro formulario seleccionando la comunidad autónoma.

► **RAMs de mayor interés**

- **Graves.** En el año 2013 se han cargado en FEDRA 1.141 casos que cumplen algún criterio de gravedad definido en el

RD 577/2013. Esto supone un 49.3% del total de los casos individuales recibidos en Andalucía (n=2.312).

Desde la entrada en vigor de FEDRA 2.0, permite que figure más de un notificador en cada caso cargado, así en el año 2013 en los 1.141 casos graves cargados aparecen 1.387 notificadores y procedencias distintas (tabla 5).

Tabla 5. Distribución de las notificaciones graves en FEDRA según el formato de comunicación en el año 2013

Formato de comunicación	Número	%
INDUSTRIA	893	64.3
TARJETA AMARILLA	332	23.9
ESTUDIOS PROFESIONAL SANITARIO	162	11.6
TOTAL	1387	100

En los 1.141 casos graves cargados, se recogen 2.739 reacciones adversas asociadas a 2.719 principios activos sospechosos.

En las tablas siguientes se muestran los términos preferentes y principios activos sospechosos más frecuentemente notificados en las notificaciones graves y espontáneas (n=789) (Tablas 6 y 7).

Tabla 6. Los 10 términos preferentes más notificados en las graves y espontáneas (N=789)

Término preferente	N	%
Pirexia	35	4,44
Disnea	31	3,93
Erupción	30	3,80
Vómitos	28	3,55
Anemia	27	3,42
Náuseas	26	3,30
Prurito	25	3,17
Fármaco ineficaz	23	2,92
Mareo	23	2,92
Urticaria	20	2,53

Tabla 7. Principios activos sospechosos más notificados en las graves y espontáneas		
Principio activo	Nº veces	% respecto al total de sospechoso
RIBAVIRINA	43	3,07
TELAPREVIR	41	2,93
TERIPARATIDA	37	2,64
ADALIMUMAB	18	1,29
RIVAROXABAN	16	1,14
PEGINTERFERON ALFA- 2A	16	1,14
AMOXICILINA	16	1,14
ACENOCUMAROL	14	1,00
CLAVULANICO ACIDO	14	1,00
RITUXIMAB	13	0,93
PEGINTERFERON ALFA-2B	13	0,93
INTERFERON ALFA	13	0,93
DENOSUMAB	11	0,79
INMUNOGLOBULINA CONEJO ANTI-LINFOCITOS T HUMANOS	11	0,79
IBUPROFENO	10	0,71
INFLIXIMAB	10	0,71
AZATIOPRINA	10	0,71
TACROLIMUS	10	0,71
ETANERCEPT	10	0,71
HIALURONATO SODIO	10	0,71
METFORMINA	10	0,71
OMEPRAZOL	9	0,64

- Asociaciones fármaco-reacción desconocidas. El 12.7% (n=378) del total de notificaciones recibidas en el año 2013 son notificaciones en las que se ha evaluado alguno de sus fármacos sospechosos con conocimiento previo

desconocido o poco conocido. El 58.2% de estas notificaciones han sido notificadas por la industria.

En estas 378 notificaciones están implicados 701 principios activos sospechosos (de los cuales 622 se han codificado con conocimiento previo 2 ó 3). (tabla 8).

Tabla 8. Principios activos más frecuentemente implicados	
Principio activo	Nº NOTIFICACIONES
TERIPARATIDA	17
OMEPRAZOL	12
HIALURONATO SODIO	10
ADALIMUMAB	9
RIBAVIRINA	8
TELAPREVIR	8
CARBIDOPA	8
PEGINTERFERON ALFA-2B	8
ESTRADIOL VALERATO	8
PALIVIZUMAB	8
LEVODOPA	8
PEGINTERFERON ALFA- 2A	6
SIMVASTATINA	6
CEFUROXIMA	5
TETRACAINA HIDROCLORURO	5
LEUPRORELINA ACETATO	5
DENOSUMAB	5
OXIBUPROCAINA HIDROCLORURO	5
BOCEPREVIR	5
LEVETIRACETAM	5
ETANERCEPT	5
ROFLUMILAST	4

• Asociadas a medicamentos sujetos a seguimiento adicional ▼. En el año 2013 se han cargado en FEDRA 187 notificaciones que contienen entre sus fármacos sospechosos algún

medicamento sujeto a seguimiento adicional, de estas n=177 (94.6%) son graves. (Tabla 9)

Tabla 9. Frecuencia de principios activos de seguimiento adicional

Principio activo	Nº de notificaciones
TELAPREVIR	66
RIVAROXABAN	19
DENOSUMAB	11
ROFLUMILAST	11
BOCEPREVIR	9
RETIGABINA	7
INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL	6
NATALIZUMAB	5
FINGOLIMOD	5
LARONIDASA	4
EVEROLIMUS	4
PERTUZUMAB	4
TRABECTEDINA	4
ANAGRELIDA HIDROCLORURO	3
CLOFARABINA	3
TIGECICLINA	3
RANELATO ESTRONCIO	3
BELIMUMAB	2
ANTITROMBINA III	2
CILOSTAZOL	2
GLICOPIRRONIO BROMURO	2
VEMURAFENIB	2
REGORAFENIB	2
ENZALUTAMIDA	1
ABIRATERONA ACETATO	1
BRENTUXIMAB VEDOTINA	1
LEVONORGESTREL	1
LINAGLIPTINA	1
APIXABAN	1
RUXOLITINIB	1
ALEMTUZUMAB	1
ACLDINIO	1
LAPATINIB	1

► Generación de señales

A continuación se resumen los problemas de Seguridad identificados por el Centro Andaluz de Farmacovigilancia en 2013 (o anteriormente pero sobre los que se tomaron medidas de intervención en 2013):

- Hemorragia cerebral asociada al uso de Nattokinase (por tratarse de un suplemento alimenticio se derivó a la AESAN)
- Posible falta de eficacia asociada a la preparación y/o administración de Eligard (Leuprorelina). Actualmente, se está evaluando en el Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC) [más información en el próximo boletín Alerta de Farmacovigilancia].
- Levobupivacaína, señales en evaluación y cambios en ficha técnica 4.2, 4.4 y 4.8.
- Problemas de dosificación detectados por diferencias en la jeringa de los medicamentos con Rivastigmina. Desde la AEMPS nos comunican que se han puesto en contacto con todos los fabricantes de rivastigmina solución oral y la mayor parte de los medicamentos van a optar por el cambio a la jeringa en mg.
- Retirada de los productos Episdro y Epistane (nota informativa ICM (MI) 9/2013)
- Debido a la similitud de las ampollas de Ranitidina y Midazolam del Laboratorio Normon, la AEMPS solicita al laboratorio modificaciones en el etiquetado: cambio de color del serigrafiado de las letras de la etiqueta de la ampolla y las del blister que la contiene para cada uno de los medicamentos.
- Debido a un error en la traducción en la información del prospecto por parte del laboratorio relacionado con la forma de los comprimidos del medicamento Atoris, la AEMPS insta al laboratorio para que tome las medidas oportunas para su corrección.

► Otras actividades del Centro de Farmacovigilancia.

Otras actividades del CAFV 2013	
Comunicación de riesgos en Andalucía:	
- Notas informativas de seguridad:	62
- Alertas farmacéuticas:	60
- Alertas de Productos sanitarios:	674
- Alertas de medicamentos ilegales:	14
- Alertas de Cosméticos:	2
Punto de Vigilancia de Productos Sanitarios	
Incidentes adversos productos sanitarios (formulario Anexo III)	34
RAGI por medicamentos en investigación	
- Anexo D	94
- Informes de seguridad	51
AA medicamentos de terapia avanzada	9
Consultas terapéuticas resueltas	62
Reuniones en Comités y Comisiones	
- Comité Andaluz de Farmacovigilancia	1
- Comité Técnico del SEFV	5
- Comité de Seguridad de medicamentos de UH	6
- Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (CCEIBA)	11
- Comité Técnico de Inspección (CTI).	1
- Comisiones asesoras	27

¿Qué se debe notificar?	
SOSPECHAS de REACCIONES ADVERSAS a:	NOTIFICACIONES DE MAYOR INTERÉS
Medicamentos convencionales (prescripción o publicitarios)	Sospechas de reacciones adversas por MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS RECIENTEMENTE (comercializados en los 5 años anteriores)
Vacunas	NUEVAS PRESENTACIONES que contienen principios activos ya comercializados.
Contrastes radiológicos	Sospechas de reacciones adversas a fármacos EN NUEVAS INDICACIONES AUTORIZADAS
Productos homeopáticos	TODAS las sospechas de reacciones adversas GRAVES de cualquier fármaco.
Plantas medicinales	TODAS las sospechas de reacciones adversas DESCONOCIDAS de cualquier fármaco
Fórmulas magistrales	Sospechas de reacciones adversas en POBLACIONES ESPECIALES (niños, ancianos, embarazadas).

Posibilidades de notificación de reacciones adversas a medicamentos

Página web: www.cafv.es

Tarjeta Amarilla (apartado de correo con franqueo pagado)

Teléfono/Fax 955 013 176

Correo electrónico: cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es

Correo postal:

Centro Andaluz de Farmacovigilancia
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Edificio de Laboratorios 1ª planta
Avda. Manuel Siurot, s/n 41013 SEVILLA

Recuerda

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia es también el punto de Vigilancia de Productos Sanitarios, donde los profesionales de nuestra comunidad deben notificar los incidentes derivados de ellos a través de formularios específicos (anexos III y IV) disponibles en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (www.aemps.es) o solicitando su envío desde el CAFV.

Consejo de redacción: Comité Andaluz de Farmacovigilancia. Presidente: Juan Ramón Castillo Ferrando. Secretaria: Nieves Merino Kolly. Vocales: María Dolores Bejarano Rojas, Guadalupe Fernández Martínez, Manuel Ollero Baturone, Pilar Navarro Pérez, José Manuel Santos Lozano. Centro Andaluz de Farmacovigilancia: Carmen María Jiménez Martín, Asunción Mengíbar García, Mercedes Ruiz Pérez. Redactor Jefe: Jaime Torelló Iserte.

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia quiere expresar su agradecimiento a todos los profesionales que con su colaboración permiten seguir evaluando la seguridad de los medicamentos.

