

► En este número:

P 12/I: ELIGARD® (LEUPRORELINA ACETATO) EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PRÓSTATA: POSIBLE FALTA DE EFICACIA ASOCIADA A UN ERROR EN SU PREPARACIÓN Y/O ADMINISTRACIÓN**► ELIGARD® (LEUPRORELINA ACETATO) EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PRÓSTATA: POSIBLE FALTA DE EFICACIA ASOCIADA A UN ERROR EN SU PREPARACIÓN Y/O ADMINISTRACIÓN**

Eligard® (Leuprorelina acetato) es un “Análogo de la hormona liberadora de Gonadotropina” (LHRH) que cuando se administra de forma continua inhibe la secreción de gonadotropinas FSH y LH, conduciendo una castración química por cese en la producción gonadal de testosterona en el varón.

De acuerdo con lo establecido por las distintas guías de práctica clínica, la hormonoterapia con LHRH juega un importante papel en el abordaje terapéutico de diferentes estadios del cáncer de próstata, debido a su capacidad de inducir una supresión o ablación androgénica de forma análoga a la orquiectomía, pero con la ventaja de su carácter reversible. Existe consenso sobre la utilidad terapéutica de este grupo de medicamentos en el tratamiento del cáncer localmente avanzado (estadio III) y en el clínicamente localizado (estadios I-II) de alto riesgo. Además, en el caso de pacientes con indicación de radioterapia, los análogos de la LHRH pueden emplearse tanto en la neoadyuvancia como en la adyuvancia. En España existen comercializadas con el principio activo Leuprorelina tres especialidades farmacéuticas indicadas para el tratamiento del cáncer de próstata, Eligard®, Procrin® y Lutrate®, pudiendo ser consideradas entre ellas como alternativas terapéuticas equivalentes (1).

Los estudios clínicos demuestran que las concentraciones de testosterona aumentan durante los 3 primeros días de tratamiento en la mayoría de los pacientes no orquiectomizados y después se reducen por debajo del nivel de castración (≤ 50 ng/dL). Estas disminuciones se producen entre la tercera y la quinta semana después de iniciarse el tratamiento. Los niveles medios de testosterona a los seis meses, son de $10,4 (\pm 0,53)$ ng/dL, comparables a los niveles tras una orquiectomía bilateral. Los niveles de PSA disminuyen en un 97% de los pacientes pasados 6 meses.

La respuesta a Eligard® debe controlarse mediante parámetros clínicos y mediante la determinación de las concentraciones séricas

del antígeno prostático específico (PSA). En el caso de que la respuesta al tratamiento de un paciente no fuera óptima, deberá confirmarse que las concentraciones de testosterona sérica han alcanzado o se mantienen en los niveles de castración (≤ 50 ng/dL). (2)

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAFV) detectó a través del Programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas, una posible “falta de eficacia” al tratamiento con la especialidad Eligard® en pacientes con cáncer de próstata, sospechándose pudiera estar originado en un error en la reconstitución del medicamento.

Notificación al CAFV de sospechas de reacciones adversas de falta de eficacia asociadas a Eligard®:

Se recibieron en el CAFV tres notificaciones de falta de eficacia a Eligard® como tratamiento para el cáncer de próstata avanzado. Los pacientes, después de varios meses de tratamiento, presentaban niveles de testosterona superiores a niveles de castración (≤ 50 ng/dL). Los tres casos fueron notificados como “falta de realización del efecto para el que el fármaco está aprobado”, a dos de ellos le cambiaron el tratamiento, uno a Procrin® y otro a Triptorelina® presentando recuperación de sus parámetros clínicos.

En septiembre de 2013 se realizó un análisis de las sospechas de reacciones adversas asociadas a Eligard® en FEDRA (base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia), comprobándose la existencia de notificaciones donde también se sospechaba de una falta de eficacia o respuesta terapéutica disminuida a

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 de Andalucía. 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: cafv.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.



Eligard® : los pacientes después de varios meses de tratamiento presentaban niveles de PSA elevados y/o testosterona por encima del nivel de referencia estándar de castración (≤ 50 ng/dL), en la mayoría de los casos se hacía referencia a un posible error en la preparación o administración de Eligard®.

Análisis de los datos relacionados con “falta de eficacia” asociados al tratamiento con Leuprorelina en FEDRA:

Se encontró un total de 139 notificaciones asociadas al principio activo Leuprorelina en FEDRA tras hacer una consulta en

septiembre de 2013. Se realizó un examen de cada una de estas notificaciones seleccionando cualquier dato indicativo en las mismas que hiciera sospechar una falta de eficacia del medicamento, tanto de los términos empleados para describir la RAM, “fármaco ineficaz”, “respuesta terapéutica disminuida” como de los datos disponibles sobre niveles de testosterona y/o PSA, así como, los posibles comentarios a cerca de la preparación y/o administración del medicamento en los pacientes. Los resultados del examen exhaustivo de estas 139 notificaciones se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Notificaciones con sospecha de “falta de eficacia” asociadas a Leuprorelina (n = 23)			
Descripción RAM/ Nº notificaciones	Testosterona PSA/ Nº notificaciones	Sospecha Preparación/ Administración / Inadecuada*	Nº notificaciones/ Especialidad
<ul style="list-style-type: none"> ▪Fármaco ineficaz :13 ▪Respuesta terapéutica disminuida :4 ▪Testosterona anormal en sangre: 1 ▪Antígeno prostático específico elevado:1 ▪Administración errónea de un medicamento:1 ▪Preparación inadecuada de la medicación:1 ▪Vía de administración incorrecta de un medicamento:1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪↑PSA:10 ▪↑Testosterona:8 ▪↑Testosterona+ PSA:4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 notificaciones: 	<ul style="list-style-type: none"> ▪22 Eligard®
<ul style="list-style-type: none"> ▪Fármaco ineficaz:1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪↑Testosterona:1 		<ul style="list-style-type: none"> ▪1 Procrin®

*Notificaciones en las que se detalla textualmente el error en el proceso de reconstitución y/o administración de Eligard®

Hay que resaltar que de los 23 casos encontrados en FEDRA asociados a Leuprorelina acetato con posible falta de eficacia, 22 estaban asociados a la especialidad Eligard® y 1 a Procrin® y eran pacientes varones en tratamiento para el cáncer de próstata. Las 23 notificaciones se consideraron graves, la media del periodo de latencia (tiempo transcurrido desde la administración del medicamento hasta la aparición de la RAM) fue de 5,5 meses, rango de 2 semanas a 18 meses. Como se puede ver, en las 23 notificaciones (100%) se recogen datos analíticos de aumento de testosterona y/o PSA, este dato le confiere un alto nivel cualitativo a las notificaciones objeto de estudio relacionadas con falta de eficacia. Hay que señalar que la variable evaluada por las agencias reguladoras en la aprobación de estos medicamentos es el “nivel de referencia estándar de castración “(testosterona <50ng/dl).

Otro dato de interés es que en 4 pacientes se cambió el tratamiento, 1 a Procrin®, 1 a Triptorelina ,1 a Goserelina y el 4º a un análogo

LHRH, como resultado en 3 de estos pacientes hubo confirmación de mejoría clínica.

Información de Fichas Técnicas de las especialidades que contienen el principio activo Leuprorelina:

Se realiza una búsqueda tanto en las fichas técnicas de las especialidades comercializadas con Leuprorelina, Eligard®, Procrin® y Lutrate®, como en la bibliografía , no encontrando descrita la falta de eficacia en el apartado de reacciones adversas y tampoco ningún caso publicado con las características descritas en la tabla 1. Sin embargo llama la atención la complejidad y

dificultad en la preparación de la especialidad Eligard® advirtiéndose en su ficha técnica que debe administrarse bajo la dirección de un profesional sanitario, ya que la forma de preparación para su posterior administración a los pacientes, requiere un aprendizaje en el manejo: “ *el contenido de las dos jeringas estériles precargadas que lleva el envase debe mezclarse inmediatamente antes de la administración y el procedimiento de mezclado consta de 15 pasos*”. [LINK Técnica ELIGARD](#)

Las instrucciones para la reconstitución y administración de la especialidad Eligard® son las más complejas si se comparan con las otras dos especialidades Procrin® y Lutrate® (tabla 2). Se

suministra en dos jeringas separadas, el contenido debe mezclarse inmediatamente antes de la administración uniéndose ambas jeringas y mezclando el producto de una sola dosis hasta que es homogénea. Específicamente, las instrucciones en el paso 8 indican que es necesario para mezclar completamente el producto ponerlo horizontalmente empujando el contenido de ambas jeringas hacia atrás y adelante (60 veces en total, aproximadamente en 60 segundos), para obtener una suspensión uniforme.

Tabla 2. Características comparadas de las especialidades con Principio Activo LEUPRORELINA cuya indicación es el cáncer de próstata.			
	<i>Eligard®</i>	<i>Procrin®</i>	<i>Lutrate®</i>
<i>Presentación</i>	<i>Dos jeringas estériles precargadas que deben mezclarse inmediatamente antes de la administración.</i>	<i>Jeringa precargada con polvo para suspensión inyectable</i>	<i>Polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada inyectable.</i>
<i>Posología</i>	<i>Administración subcutánea 7.5mg/mes 22.5mg/3meses 45mg/6 meses</i>	<i>Administración subcutánea 3.75mg/mes 11.25mg/3meses 30mg/6 meses</i>	<i>Administración inyección IM a intervalos mensuales.</i>
<i>Forma de preparación</i>	15 pasos	<i>5 pasos</i>	<i>El vial de polvo de microesferas debe reconstituirse inmediatamente antes de su administración mediante inyección intramuscular</i>

No se puede descartar que los errores en la reconstitución de Eligard® pueden dar lugar a una falta de eficacia del medicamento. Se comprueba la posible existencia de una desproporción de casos notificados de la sospecha de falta de eficacia con Eligard® realizando un análisis de las notificaciones espontáneas en FEDRA con los datos disponibles hasta 10/09/2013. El resultado obtenido fue que la probabilidad de notificación espontánea de falta de eficacia asociada a la especialidad Eligard® es mayor respecto al resto de medicamentos cuyo principio activo es Leuprorelina: ROR (reporting odds ratio) = 66,00 [IC 95% (8,52 – 511,47)].

Información de la Base de Datos Europea de reacciones adversas Eudravigilance (EDVAS):

Se realiza el mismo ejercicio en la Base de Datos Europea de reacciones adversas EudraVigilance, consulta realizada el 11/09/2013 de todas las notificaciones espontáneas realizadas en europea y fuera área económica europea, con Leuprorelina (5.913 notificaciones) , de estas 382 contienen la especialidad Eligard®, Se calcularon los estadísticos de desproporcionalidad constatándose una marcada desproporción de notificaciones de “ falta de eficacia “ asociadas a Eligard®, obteniéndose el siguiente resultado: ROR (reporting odds ratio) = 9,1 [IC 95% (6,5-12,8)], PRR (proportional reporting ratio) = 7,8 [IC 95% (5,8-10,4)], Chi² = 246,42.

También se recogieron datos en estas notificaciones de “Falta de eficacia y/o empeoramiento de la enfermedad” , “Testosterona aumentada“, “Antígeno protático específico aumentado” y “Errores de medicación”.

Los resultados estadísticos que se presentan sobre las consultas realizadas en la base de datos europea EUDRAVIGILANCE son

consistentes con los resultados de FEDRA, a estos datos se une el valor cualitativo de los casos, se puede descartar una causa alternativa con los datos analíticos que contienen las notificaciones.

Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (CTSEFV-H) y Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC):

Los datos de esta evaluación fueron presentados por el CAFV en el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (AEMPS) tal como indican las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, donde se acordó la conveniencia de realizar una evaluación de este posible problema de seguridad en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), concretamente en el Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) por lo que ha sido tratado durante el año 2014 en distintas fechas.

Consultar en la siguiente página web las agendas y actas de la Comisión: "[Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee](#) , de 6-9 January, 8-11 September y 3-6 November 2014.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000353.jsp&mid=WC0b01ac05805a21cf

El PRAC analiza, prioriza y evalúa cada mes las señales de seguridad relativas a los medicamentos autorizados en la UE. Esta evaluación puede dar lugar a varias recomendaciones, entre ellas, una actualización de la información del medicamento (Ficha Técnica y prospecto). (3)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp&mid=WC0b01ac058058cb18

En la reunión del mes de Noviembre de 2014 se adoptaron unas recomendaciones dirigidas al Laboratorio respecto a Eligard® que serán publicadas próximamente en la página Web de la EMA, relacionadas con la presentación del producto y actualización de la información de la ficha técnica entre otras. Por este motivo la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) el 26 de Noviembre publicó una nota informativa de seguridad con información para los profesionales sanitarios:



**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEMPS**

ELIGARD® (LEUPRORELINA): FALTA DE EFICACIA CLÍNICA DEBIDA A ERRORES DURANTE EL PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO

Información para profesionales sanitarios

Fecha de publicación: 26 de noviembre de 2014

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD.
Referencia: MUH (FV), 18/2014

- Para asegurar la eficacia clínica de Eligard es necesario llevar a cabo un adecuado proceso de reconstitución del medicamento.
- Si se prevé que por alguna circunstancia no será posible garantizar una adecuada reconstitución de Eligard, se utilizarán alguna de las alternativas terapéuticas disponibles autorizadas para las mismas indicaciones terapéuticas.

Nota informativa

*http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_18-leuprorelina.pdf

Dada la posible trascendencia clínica de una reconstitución inadecuada, la AEMPS recuerda y recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente en relación con el medicamento Eligard:

- Para asegurar la eficacia clínica de Eligard es necesario seguir todos los pasos detallados en la ficha técnica y prospecto para su reconstitución. Se recomienda a los profesionales sanitarios estar familiarizados con este proceso de preparación.
- La reconstitución del producto para su administración, solo puede llevarse a cabo si el medicamento ha alcanzado la temperatura ambiente.
- En caso de dudas respecto a una administración adecuada, se recomienda realizar una determinación de los niveles de testosterona del paciente.
- Si se prevé que por alguna circunstancia no será posible reconstituir Eligard adecuadamente se utilizará alguna de las alternativas terapéuticas disponibles autorizadas en esta indicación. Con el fin de simplificar el procedimiento de reconstitución de este medicamento, el laboratorio titular está realizando una serie de

modificaciones en el producto, que se reflejarán en la ficha técnica y prospecto una vez sean autorizados. (4)

Bibliografía

- 1.- Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. - Informe Génesis v. 3.0 - Análogos LHRH en tratamiento de cáncer de próstata avanzado o metastásico
- 2.- Ficha Técnica Eligard® Semestral 45 mg
- 3.- PRAC: Agenda, minutes and highlights: [Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\) 6-9 January 2014](#).
- 4.- Nota Informativa de Seguridad de la AEMPS. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentoUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_18-leuprorelina.pdf

¿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 Mengibar 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.

