

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 15, núm. 4 • juliol - setembre 2017



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Brivudina (Nervinex®) i fluoropirimidines: toxicitat mortal per interacció farmacològica
- Àcid valproic i gestació: malformacions congènites i trastorns del desenvolupament neurològic
- Comunicacions de riscos associats a l'ús de medicaments notificades per l'AEMPS

Brivudina (Nervinex®) i fluoropirimidines: toxicitat mortal per interacció farmacològica ■

És ben conegut que les interaccions farmacològiques poden ocasionar reaccions adverses greus, i d'aquí la importància d'evitar les associacions de medicaments de les quals es coneix el risc elevat que comporten. Una d'aquestes interaccions amb conseqüències clíniques potencialment molt greus és la que es produeix amb l'administració de brivudina a pacients oncològics que reben quimioteràpia antineoplàstica, especialment en pacients tractats amb fluoropirimidines.

La **brivudina** és un nucleòsid anàleg de la timidina amb activitat sobre el virus de l'herpes zòster.¹ De tots els antivírics disponibles per tractar l'herpes zòster, la brivudina és el que té més restriccions d'ús i contraindicacions per motius de seguretat, i només està indicat en pacients adults immunocompetents.

La interacció es produeix per mitjà del seu metabòlit principal, el bromovinil uracil (BVU). Aquest inhibeix l'enzim dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), el qual regula el metabolisme dels nucleòsids endògens (per exemple, timidina) i dels **fàrmacs pirimidínic**s, com el 5-fluorouracil (5-FU). La presència d'aquest metabòlit produeix un increment marcat de la semivida d'eliminació i de les concentracions plasmàtiques del fàrmac antineoplàstic, que incrementen entre 5 i 15

vegades el seu valor normal, fet que n'augmenta significativament la toxicitat, fonamentalment gastrointestinal i hematològica.²

Així, la brivudina està **contraindicada** en pacients immunodeprimits i en els que reben quimioteràpia antineoplàstica amb antimetabòlits amb estructura de fluoropirimidines, com el **5-FU**, incloses les preparacions tòpiques o els seus profàrmacs (per exemple, **capecitabina**, **floxuridina** —no comercialitzada a Espanya—, **tegafur**) o la combinació de fàrmacs que continguin aquests principis actius i unes altres 5-fluoropirimidines (per exemple, **flucitosina** —antifúngic sistèmic no autoritzat a Espanya—) (vegeu la taula 1). També, atès que la inhibició de l'enzim DPD per mitjà del BVU és irreversible, i no en recupera l'activitat normal fins passades quatre setmanes, és necessari respectar un interval mínim de quatre setmanes abans d'iniciar un tractament amb fluoropirimidines en un pacient que ha rebut brivudina.¹

Un cas notificat*

Pacient en tractament amb Xeloda® (capecitabina) a qui es pauta brivudina (Nervinex®) per herpes zòster. Cinc dies després, acudeix a urgències per toxicitat cutània i gastrointestinal que ell mateix relaciona amb l'inici de la brivudina. Es detecta la contraindicació absoluta entre aquests dos medicaments i s'ingressa el pacient. En l'evolució s'intensifiquen els símptomes cutanis i digestius, i apareix toxicitat hematològica amb desenllaç mortal.

*Aquest cas va ser notificat directament al CFVCA per un professional sanitari, i també a través de la col·laboració amb el sistema de notificació i gestió d'incidents relacionats amb la seguretat dels pacients (TPSC-Cloud).

Taula 1. Medicaments comercialitzats a Espanya que contenen brivudina i 5-fluoropirimidines

Principi actiu	Medicament	ADMINISTRACIÓ CONTRAINDICADA	Principi actiu	Medicament
Brivudina	Nervinex®		Capecitabina	Xelcip®, Xeloda®, Zapecine®, capecitabina EFG
			Fluorouracil	Actikerall®, fluorouracil EFG
			Tegafur	Utefos®

Malgrat que és una interacció potencialment mortal coneguda des dels anys noranta, l'any 2012 aquest butlletí ja es va fer ressò d'una nota informativa de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) arran de la notificació de 5 casos mortals al Sistema Espanyol de Farmacovigilància (SEFV), en la qual es recordava el risc d'interacció mortal amb la combinació d'aquests medicaments i les contraindicacions d'ús de la brivudina.³

Tot i que aquesta interacció ja ha estat motiu d'una alerta de seguretat, està inclosa a fitxes tècniques (contraindicacions, advertències, interaccions) i prospectes (tant dels medicaments que contenen brivudina com fluoropirimidines), i fins i tot apareix destacada al mateix envàs de Nervinex®, els centres de farmacovigilància del SEFV han seguit rebent casos, i actualment hi ha un total de 12 casos mortals d'interacció de brivudina amb 5-fluoropirimidines (6 amb capecitabina, 5 amb 5-FU i un amb tegafur). Dos casos han estat notificats aquest any, i un a Catalunya (vegeu el quadre). La revisió d'aquests casos ha motivat, el setembre d'aquest any, la difusió d'una segona nota informativa de l'AEMPS que recorda de nou el risc d'administrar brivudina en pacients oncològics que reben fluoropirimidines o n'han de rebre.⁴

En cas d'administració accidental d'un antineoplàstic fluoropirimidínic a pacients tractats amb brivudina, cal interrompre tots dos medicaments, i ingressar el pacient per tal de prevenir les infeccions sistèmiques i la deshidratació.

■ Algunes reflexions

El que dona veritable sentit a les activitats de farmacovigilància és la prevenció de les reaccions adverses

i, per tant, el fet de poder afavorir la seguretat dels pacients en l'ús dels medicaments.

Quan el risc és clarament conegut, és clau la comunicació d'aquest risc als professionals sanitaris per prevenir-lo, però continua sent un repte convertir la informació disponible en mesures pràctiques que permetin evitar-lo.

En aquest cas, potser el perill no és tant el desconeixement de la contraindicació entre brivudina i fluoropirimidines, sinó el fet que la prescripció i la dispensació d'aquests medicaments es fa en nivells assistencials diferents i, per tant, és més complicat adonar-se d'aquesta interacció.

Les noves tecnologies, amb el desenvolupament de les eines de suport a la prescripció coordinades entre nivells assistencials, poden ser d'enorme utilitat per alertar en temps real de prescripcions de medicaments amb contraindicacions absolutes, potencialment molt perilloses, i protegir els pacients.

Bibliografia

1. Fitxa tècnica de Nervinex® [citat 7 setembre 2017]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64917/FichaTecnica_64917.html.pdf
2. García-Fernández V, Garrido-Arévalo M, Labrada-González E, Hidalgo-Correas FJ. Interacció farmacològica mortal entre 5-fluorouracilo y brivudina. Farm Hosp. 2013;37:72-3.
3. Brivudina (Brinix®, Nervinex®, Nerval®): risc d'interacció mortal en combinació amb 5-fluoropirimidines, recordatori de les contraindicacions d'ús. Butll Farmacovigilància Catalunya. 2012 [Citat 7 setembre 2017];10:10-1. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxius/bfv_v10_n3.pdf
4. Brivudina (Nervinex®): se recuerda que está contraindicada su administración junto con antineoplásicos, especialmente 5-fluoropirimidinas, debido a la interacción potencialmente mortal [citad 12 setembre 2017]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsosHumanos/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_09-2017-brivudina-Nervinex.pdf

Àcid valproic i gestació: malformacions congènites i trastorns del desenvolupament neurològic ■

L'ús de l'àcid valproic durant la gestació pot augmentar el risc de malformacions congènites majors en unes dues o tres vegades. S'ha relacionat sobretot amb defectes del tub neural, i es calcula que el risc absolut que es produeixin en un fetus exposat durant els 17-30 dies postfertilització és d'un 1-2% (10-20 vegades més que en la població general). Es consi-

dera que el risc de malformacions s'incrementa amb la dosi, principalment amb dosis iguals o superiors a 1.000 mg al dia, i també en cas de tractament combinat amb altres antiepilèptics.¹

L'any 2014 una revisió europea dels riscos de l'ús de l'àcid valproic en infants i en dones amb capacitat de gestació o embarassades, ja va arribar a la conclusió que, a més de les malformacions, l'àcid valproic podia provocar trastorns en el desenvolupament físic i neurològic dels infants exposats durant l'embaràs. Es van difondre noves recomanacions d'ús en aquestes poblacions, que l'havien limitat a casos que no hagin tolerat altres alternatives o hagin estat ineficaces.² També es va considerar fonamental informar sobre aquest risc els professionals sanitaris i les dones. En els darrers mesos, diversos organismes competents s'han fet ressò dels riscos de l'ús d'àcid valproic du-

rant la gestació perquè, malgrat els nombrosos advertiments, encara hi ha dones tractades amb aquest fàrmac que no són conscients del risc.³

En una revisió sistemàtica recent sobre la seguretat comparativa dels antiepilèptics durant la gestació es confirma el risc de **malformacions congènites majors** amb l'àcid valproic (amb un OR de 2,93), sobretot en tractament combinat, i es recomana que s'hauria d'evitar.⁴ Les dades disponibles també indiquen que l'exposició fetal a l'àcid valproic podria tenir **efectes adversos en el desenvolupament cognitiu**, amb menys puntuació del quocient intel·lectual.⁵ En una altra revisió sistemàtica, l'àcid valproic sol o combinat amb altres antiepilèptics es va associar amb un risc més elevat de resultats adversos sobre el desenvolupament neurològic, en comparació del control. L'oxcarbazepina i la lamotrigina es van associar amb un augment del risc d'autisme.⁶

Actualment, l'Agència Europea de Medicaments duu a terme una nova revisió, amb una audiència pública, per considerar si és necessària alguna actuació normativa addicional. Mentrestant, alguns organismes estatals ja han pres diverses mesures.

■ Avaluació de les malformacions a França

L'abril de 2017, l'Agència Nacional del Medicament i dels Productes Sanitaris francesa (ANSM) va publicar els resultats d'un estudi, a partir de gairebé dos milions d'embarassos, sobre el risc de malformacions congènites majors associat a l'exposició a l'àcid valproic durant la gestació per tractar l'epilèpsia i el trastorn bipolar. Els resultats mostren que a França, entre 1967 i 2016, entre 2.150 i 4.100 nascuts vius de mares tractades amb àcid valproic o amb un dels seus derivats (divalproat de sodi i valpromida —no comercialitzats a Espanya—) durant la gestació presenten alguna malformació congènita major. Entre els infants exposats a l'àcid valproic per una **epilèpsia**, el risc era quatre vegades més elevat que en els no exposats, i entre els exposats al fàrmac per un **trastorn bipolar** el risc era del doble en comparació dels no exposats.⁷ Les malformacions observades van ser diverses, com ara espina bífida, cardiopatia (comunicació interventricular o interauricular, hipoplàsia del ventricle dret, atrèsia pulmonar), fenedura palatina, atrèsia anorectal, hipospàdies o polidactília. D'altres van ser més freqüents, però sense significació estadística, com ara la tetralogia de Fallot, el llavi leporí i la cranioestenosi.

Per als altres fàrmacs per tractar l'epilèpsia i el trastorn bipolar, el risc de malformació congènita major es mostra molt menys marcat, amb diferències segons els fàrmacs. Ja s'havia detallat el risc de fenedura palatina amb carbamazepina, de llavi leporí i hipospàdies amb topiramata i de cardiopatia amb fenobarbital i liti. De la mateixa manera, i d'acord amb les dades disponibles, els resultats d'aquest estudi no indiquen un augment del risc de malformació congènita major amb levetiracetam i oxcarbazepina.

L'augment del risc de cardiopatia observat amb lamotrigina en aquest estudi no s'havia observat abans. En estudis previs tampoc no s'havia detallat el risc de cardiopatia i cranioestenosi amb pregabalina, ni de microcefàlia amb clonazepam. Els resultats també indiquen, per primera vegada, un risc de cardiopatia amb risperidona i de peu garrell amb quetiapina, tot i que aquestes associacions noves s'haurien de confirmar en estudis posteriors.

El 6 de juliol passat l'ANSM va anunciar la prohibició de l'ús de l'àcid valproic en dones i nenes que pateixen un trastorn bipolar i que estan embarassades o en edat fèrtil i que no tenen una forma eficaç d'anticoncepció.⁸ Es recomana assessorar les dones que consideren l'embaràs per adaptar-se al tractament més segur.

■ Recomanacions de l'agència anglesa: cal recordar els riscos

També l'abril de 2017, l'Agència Britànica de Medicaments i Productes Sanitaris (MHRA) va publicar una sèrie d'alertes sobre els riscos de trastorns del desenvolupament i defectes congènits associats amb l'ús de medicaments que contenen àcid valproic durant l'embaràs.⁹ L'any 2015 l'Agència havia ressaltat algunes dades que mostraven que els infants nascuts de mares que havien pres fàrmacs relacionats amb l'àcid valproic durant la gestació tenien un 30-40% més de risc de trastorn del desenvolupament i un 10% de risc de defectes congènits. Malgrat aquests advertiments sobre la magnitud del risc i les actuacions per emprendre, fins a una de cada 5 dones que prenen àcid valproic encara no són conscients del risc. Després d'enfortir les advertències en l'àmbit europeu, es recomana no receptar àcid valproic a les noies i dones en edat fèrtil a menys que altres tractaments siguin ineficaços o no tolerats. Algunes dades indiquen que, tot i que les taxes de prescripció d'àcid valproic han anat disminuint en els darrers anys, les mesures posades en marxa no han tingut un efecte significatiu. Per això, es recomana el següent:

- No s'ha de receptar àcid valproic per a l'epilèpsia o el trastorn bipolar en dones en edat fèrtil, tret que altres tractaments siguin ineficaços o no tolerats. Cal recordar que la migranya no és una indicació autoritzada.
- Cal assegurar-se que les dones en edat fèrtil tractades amb valproat entenen el risc de trastorns del desenvolupament neurològic del 30-40% i el 10% de risc de defectes congènits i utilitzen una contracepció eficaç.
- L'ús de valproat en dones en edat fèrtil ha de ser iniciat i supervisat per especialistes en el tractament de l'epilèpsia o el trastorn bipolar.

Bibliografia

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation. 10a ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2015.
2. Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación. AEMPS [citad 7 setembre 2017]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es>

gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_16-valproato.pdf

3. Gotlib D, Ramaswamy R, Kurlander JE, DeRiggi A, Riba M. Valproic acid in women and girls of childbearing age. *Curr Psychiatry Rep.* 2017 Sep;19(9):58.
4. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med.* 2017;15:95.
5. Kellogg M, Meador KJ. Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2017;42:2065-70.
6. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(7):e017248.
7. Malformations congénitales chez les enfants exposés in utero au valproate et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires – Communiqué. ANSM. 20 d'abril 2017 [citat 1 agost 2017]. Disponible a: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Malformations-congenitales-chez-les-enfants-exposes-in-utero-au-valproate-et-aux-autres-traitements-de-l-epilepsie-et-des-troubles-bipolaires-Communique>
8. Casassus B. France bans sodium valproate use in case of pregnancy. *Lancet.* 2017 Jul 15;390(10091):217.
9. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Valproate and neurodevelopmental disorders: new alert asking for patient review and further consideration of risk minimisation measures. *Drug Safety Update.* 2017 [citat 1 agost 2017];10(9):2-3. Disponible a: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/610268/April_-_Drug_Safety_Update.pdf

Comunicacions de riscos associats a l'ús de medicaments notificades per l'AEMPS ■

Textos complets de les comunicacions
<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/alertes/seguretat/>

■ Metilprednisolona injectable amb lactosa d'origen boví com a excipient (Solu-Moderín® 40 mg): noves contraindicacions d'ús

El passat mes de juliol l'AEMPS va informar sobre la contraindicació de l'administració parenteral de Solu-Moderín® 40 mg/vial (única especialitat comercialitzada a Espanya que conté metilprednisolona amb lactosa d'origen boví com a excipient) en pacients amb antecedents d'al·lèrgia a les proteïnes de la llet de vaca, a causa del **risc de reaccions al·lèrgiques greus**. Això respon a la finalització de la revisió duta a terme pel Comitè europeu per a l'avaluació de riscos en farmacovigilància (PRAC), que es va iniciar arran de la notificació de 35 casos de reaccions al·lèrgiques, la majoria greus, en pacients majoritàriament menors de 12 anys, que havien rebut per via parenteral me-

tilprednisolona amb lactosa bovina com a excipient com a tractament d'una reacció al·lèrgica aguda.

A fi d'evitar reaccions adverses greus en pacients al·lèrgics a les proteïnes de la llet de vaca, es reformularà aquest medicament i se n'eliminarà l'excipient.

Més informació
[Alerta de seguretat amb la referència 2017055](#)

■ Risc de formació de dipòsits cerebrals associat a l'administració d'agents de contrast amb gadolini: actualització de la informació

El mes de juliol l'AEMPS es feia ressò de les noves recomanacions dels agents de contrast de gadolini de tipus lineal després de la revisió europea duta a terme pel PRAC. Es recomana que l'àcid gadobènic (Multihance®) es mantingui autoritzat exclusivament per visualitzar imatges hepàtiques. Prèviament n'havia recomanat la retirada, així com la d'altres contrastos amb gadolini de tipus lineal (vegeu el Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2017;15:7). L'àcid gadobènic permet visualitzar imatges hepàtiques, sobretot lesions poc vascularitzades, que altrament no podrien estudiar-se per mitjà d'altres agents de contrast. La resta de recomanacions establertes el mes de març de 2017 es mantenen igual.

Més informació
[Alerta de seguretat amb la referència 2017057](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

Comitè editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Anna Jambriana, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>