

Boletín Informativo

Nº21

NET no notificada

Notificación hospitalaria

Artralgias y
Mepolizumab

RAMs no notificadas

Un caso no notificado de Necrosis Epidérmica Tóxica (NET)

La infranotificación es una limitación inherente a los programas de farmacovigilancia basados en la notificación espontánea por parte de los profesionales sanitarios. La principal consecuencia es la pérdida de información que impide aumentar el conocimiento sobre los riesgos asociados a los medicamentos.

La puesta en marcha de programas específicos de farmacovigilancia activa, como el implantado por el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de Canarias (SFC-HUC) desde el año 2011, permiten identificar casos graves no notificados y generar señales que hubieran pasado inadvertidas.

Para farmacovigilancia son de especial interés aquellas reacciones adversas no contempladas en las Fichas Técnicas de los medicamentos, independientemente de su gravedad; las reacciones adversas graves y aquellas relacionadas con medicamentos de seguimiento adicional.

Presentamos un caso grave no notificado a farmacovigilancia, que fue identificado a través de la actividad del SFC-HUC y en el que están implicados una serie de medicamentos de uso muy habitual.

Caso.

Varón de 30 años sin antecedentes de interés, que presenta un cuadro de viriasis (cefalea, artralgias y fiebre) para lo que toma ibuprofeno y paracetamol desde el 27 de marzo sin mejoría pero presentando una erupción cutánea que requirió tratamiento con corticoides. Telefónicamente se le prescribe Augmentine el día 30. Al tomar el 1º comprimido presenta sintomatología compatible con reacción alérgica, pese a lo cual vuelve a tomar otro comprimido y desarrolla reacción dermatológica eritematosa extensa por la que es ingresado el día 1 de Abril, evolucionando rápidamente con flictenas y úlceras mucosas siendo diagnosticado mediante biopsia de Necrosis Epidérmica Tóxica (NET). Cursa con afectación

de más del 45% de la superficie corporal, precisando intubación orotraqueal y traslado a la unidad de quemados de otro centro hospitalario.

Fármacos más frecuentemente relacionados con casos de NET en FEDRA* desde el año 2000

| Fármaco | Casos con cualquier RAM | Casos con NET | Proporción de casos con NET |
|-------------------|-------------------------|---------------|-----------------------------|
| Ibuprofeno | 4.239 | 32 | 0,75 % |
| Amoxicilina | 9.310 | 23 | 0,25 % |
| Acido clavulánico | 6.575 | 20 | 0,30 % |
| Paracetamol | 7.422 | 20 | 0,27 % |
| Metamizol | 4.239 | 19 | 0,47 % |

FEDRA*: Base de reacciones adversas del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Conclusiones.

Dada la infranotificación de casos graves, resulta imprescindible desarrollar herramientas que permitan la identificación y notificación de casos de sospecha de reacción adversa (RAM), de forma precoz y abarcando todo tipo de sintomatología.

En este sentido, la amplia experiencia del CAFV de Canarias en colaboración con el Servicio de Farmacología Clínica-HUC puede servir de ayuda para implementar este tipo de sistemas en otros centros sanitarios.

No obstante esto no debe sustituir la imprescindible notificación espontánea desde los profesionales sanitarios.

En algunos casos una notificación inicial rápida puede evitar la aparición de una reacción adversa grave.

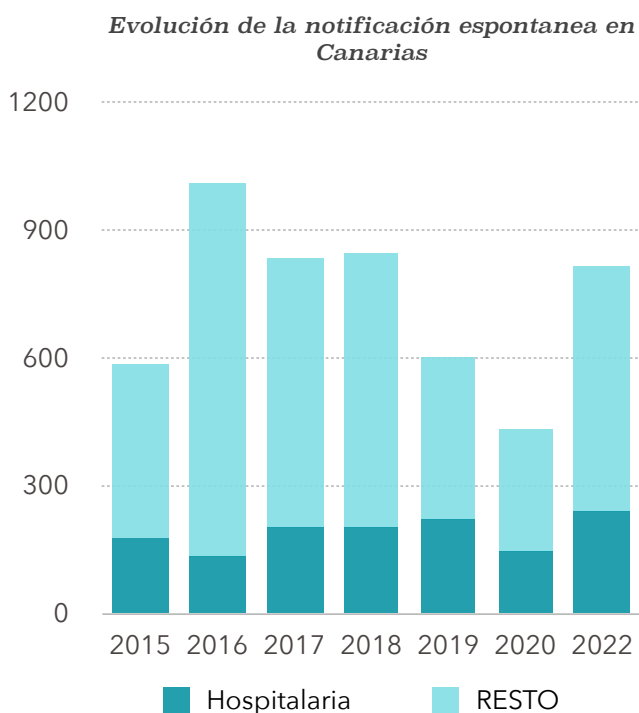
NOTIFIQUE SUS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSASTeléfono: 922 677 281- Fax: 922 677 284 - www.farmacovigilanciacanarias.org

Estimulando la notificación hospitalaria

La notificación de RAM como objetivo de los servicios.

Como ya se ha advertido en anteriores boletines del CAFV de Canarias, la infranotificación es un fenómeno común a todo sistema de farmacovigilancia que causa un gran impacto en la información disponible sobre las reacciones adversas a los medicamentos (RAM)

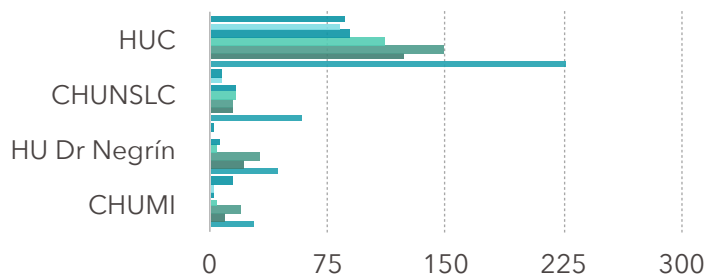
En el pasado Boletín Informativo nº20 abordamos de forma específica la notificación hospitalaria en Canarias en la que si bien ésta ha tenido un incremento a lo largo de los últimos años, éste ha resultado menor de lo deseable. El siguiente gráfico muestra la notificación en Canarias desde el año 2015, hasta el año 2022.



El año 2021 no se muestra en la gráfica ya que los datos están artefactados por la pandemia/campaña de vacunación.

Este nivel de participación hospitalaria está sustentando fundamentalmente en la actividad de farmacovigilancia activa realizada desde el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de Canarias (HUC), lo que puede apreciarse en la siguiente gráfica que muestra la notificación de sospechas de RAM desde el 2015 en los principales hospitales de Canarias.

Notificación hospitalaria por año en Canarias: Grandes hospitales.



CHUNSLC. Complejo hospitalario universitario Nuestra Señora de Candelaria; CHUMI: Complejo hospitalario universitario Materno Infantil.

La participación del resto de los hospitales del SCS se muestra en la siguiente tabla:

| | El Hierro | La Palma | La Gomera | Lanzarote | Fuerteventura |
|------|-----------|----------|-----------|-----------|---------------|
| 2015 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2016 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 2017 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2018 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 2019 | 4 | 3 | 2 | 3 | 2 |
| 2020 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 2022 | 1 | 9 | 0 | 5 | 6 |

La notificación espontánea directamente desde los profesionales sanitarios, ofrece varias ventajas sobre la farmacovigilancia activa: tiene al menos dos características que la hacen preferible a esta otra farmacovigilancia basada únicamente en la revisión documental:

- La notificación puede ser más cercana, cronológicamente, al evento, con lo que consigue un mayor beneficio para el paciente individual.
- La información acerca del caso es más rica ya que no es esperable que la documentación refleje todos los aspectos del caso.

Sin embargo, esta notificación debe de contar siempre con la voluntad del profesional sanitario

Desde la Unidad de Gestión de Riesgos de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia y en colaboración con el conjunto de los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia se ha considerado de interés poner en común las diferentes acciones que las distintas CCAA están llevando a cabo para fomentar la notificación espontánea a nivel hospitalario.



En esta CCA y con el objetivo de mejorar la participación de todos los centros hospitalarios y favorecer la notificación espontánea directa desde los profesionales sanitarios, se ha puesto en marcha otra iniciativa, diferente a la farmacovigilancia activa: el auge de todo lo referente a la seguridad del paciente ha permitido que la farmacovigilancia hospitalaria se haya visto englobada dentro de las acciones que en materia de seguridad del paciente los hospitales están dispuestos a implementar.

Aprovechando esta situación la Dirección Médica, a propuesta de la unidad responsable de la seguridad del paciente y basándose en recomendaciones del Servicio de Farmacología Clínica/CAFV de Canarias, ha incluido entre los objetivos de varios servicios del CHUC la necesidad de notificar un mínimo de RAM.

Se trata de una experiencia piloto que implica a 10 servicios, pero que pensamos que podría extenderse a otros hospitales y fomentar así la notificación espontánea hospitalaria en la CCAA.

Artralgias y mepolizumab

Asociación estudiada por el Centro de Farmacovigilancia de Canarias y validada como señal

¿Que es una señal en farmacovigilancia?

El Sistema Español de Farmacovigilancia define «Señal» como una posible asociación causal nueva entre un medicamento y un acontecimiento adverso, que se juzga suficientemente verosímil como para iniciar acciones encaminadas a su verificación.

Origen de la señal.

El estudio de un caso alertante en el cual el mepolizumab era sospechoso de causar trastornos musculoesqueléticos llevó a la identificación de tres casos, recibidos por el CAVF de Canarias y notificados por un especialista en alergología, en los que se vinculaban las artralgias con este medicamento.

| Grave | Edad | Sexo | Indicación | Latencia |
|-------|------|-------|-------------------------|----------|
| No | 51 | Mujer | Asma eosinofílico grave | 63 |
| No | 47 | Mujer | Asma eosinofílico grave | 553 |
| No | 41 | Mujer | Asma eosinofílico grave | 931 |

El fármaco sospechoso: Nucala® (mepolizumab)

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa), producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

El objetivo del mepolizumab es inhibir el crecimiento y la activación de los eosinófilos inhibiendo la actividad de la IL-5 al bloquear la unión de esta citocina a su receptor que se expresa en la superficie celular del eosinófilo, inhibiendo así la señal de la IL-5 y como consecuencia reduciendo la producción de eosinófilos.

Nucala®, único medicamento comercializado con Mepolizumab, está autorizado por la EMA desde finales del 2015 para el asma eosinofílico refractario y grave en pacientes mayores de 6 años.

Con respecto a la seguridad del Nucala®, la reacción adversa más frecuente es el dolor de cabeza; a continuación destacan en frecuencia las reacciones en el lugar de la inyección y el dolor de espalda.

La única reacción adversa del SOC Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo incluida en la tabla del apartado de Reacciones adversas del la Ficha Técnica de Nucala® es el dolor de espalda. La artralgia o dolor articular, no está contemplada como una reacción adversa en la Ficha Técnica europea de Nucala®.

La Reacción Adversa (RAM): Artralgias.

En cuanto a la artralgia o dolor articular, ésta se define como la presencia de dolor en una o en varias articulaciones. Las causas más frecuente son de origen mecánico (sobrecarga o contusiones) o degenerativo (osteoartrosis), aunque también puede deberse a procesos inflamatorios (polimialgia reumática, artritis reumatoide, gota, pseudogota), infecciosos o neoplásicos. También existe una larga lista de fármacos inductores de artralgias: quinidina, cimetidina, quinolonas, aciclovir, sulfonilureas, interleucina 1-2-3-4, nicardipino, inhibidores de la aromatasa, Metotrexato y dupilumab.

Datos cuantitativos.

Con fecha de 29 de noviembre de 2022 se hizo una búsqueda en la base de datos FEDRA (base de RAM del Sistema Español de Farmacovigilancia) para el mepolizumab como sospechoso y con el termino RAM "artralgia" para localizar otros casos válidos para estudiar esta asociación, obteniéndose el siguiente resultado:

| | Artralgia | No artralgia |
|--------------------|-----------|--------------|
| Mepolizumab | 23 | 219 |
| Otros medicamentos | 5901 | 223084 |

NOTIFIQUE SUS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Teléfono: 922 677 281- Fax: 922 677 284 - www.farmacovigilanciacanarias.org

La ROR era de 3,97 (2,58-6,11), el CI de 1,72 (1,11-2,33) y la Chi² de Yates de 45,99.

Es decir, es un resultado estadísticamente significativo.

El sexo era mayoritariamente femenino (18 de 23) y la mediana de edad era de 50,5 años.

La retirada del fármaco se seguía de mejoría en la mayor parte de los casos (15 de 23)

La latencia es muy heterogénea: No solo el rango oscila entre los 15 minutos y los tres años, sino que en 9 de los casos es menor a 6 meses mientras que en 6 de los casos se supera el año.

Esta RAM tiene relevancia clínica ya que La mayor parte de los pacientes requieren de la suspensión del tratamiento para subsanar la RAM y por lo general son pacientes graves no respondedores a tratamientos previos, por lo que el tener que abandonar el tratamiento con mepolizumab supone un problema clínicamente relevante.

La búsqueda en la base de RAM de la OMS localizó 526 casos observados frente a 355 esperados con una CI_{0.25} (límite inferior del intervalo de confianza del CI) de 0,4 y un CI de 0,6. Estos resultados también son estadísticamente significativos.

Otros anticuerpos monoclonales con mecanismo de acción similar y en indicaciones semejantes, sí contemplan la artralgia como una reacción adversa conocida (omalizumab, tezepelumab, dupilumab). Para benralizumab, tanto FEDRA como VigiLyze muestran significación estadística de esta asociación fármaco/RAM. Por ello podría barajarse que posiblemente exista un efecto de clase.

Por otro lado la ficha técnica de la FDA si recoge la artralgia y señala una incidencia superior al 3% y hay datos publicados que relacionan el uso de mepolizumab con la aparición de artralgia, procedentes de estudios observacionales, tanto nacionales como internacionales.

En todos ellos, los problemas musculoesqueléticos se mencionan como una de las que suelen aparecer con el tratamiento con Mepolizumab.

Mecanismo.

La inhibición que produce Mepolizumab sobre la IL-5 condicionaría a su vez un aumento de otras interleucinas inflamatorias que ocasionarían la inflamación articular y con ello la aparición de dolor en las articulaciones.

Conclusiones.

Esta señal acerca de la asociación mepolizumab-artralgias fue presentada en el comité técnico del SEFV-H nº 161 con la propuesta de solicitar al Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) la incorporación de la artralgia como un efecto adverso identificado a partir de los programas de notificación poscomercialización.

La señal recibió la conformidad tras su debate en el comité técnico del SEFV-H y se trasladó al PRAC para su análisis.

Bibliografía

NET no notificada

Estrella-Alonso A, Aramburu JA, Gonzalez Ruiz MY, Cachafeiro L, Sanchez Sanchez M, Lorente JA. Toxic epidermal necrolysis: a paradigm of critical illness. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(4):499-508

Backoffice de FEDRA. Acceso el 8 de Abril de 2022. sinaem.aemps.es/FV/Develop/

Notificación hospitalaria

Memorias del CAFV de Canarias: Años 2015 hasta 2022.

Back office de FEDRA: Indicadores Power BI (acceso 26 de Junio de 2023)

Memorias de Farmacovigilancia del CHUC: Años 2015 a 2022

Artralgias y mepolizumab

Olalla Montero-Pérez PharmD1, María Beatriz Contreras-Rey PharmD2, Ernesto Sánchez-Gómez PhD1. Effectiveness and safety of mepolizumab in severe refractory eosinophilic asthma: results in clinical practice. *Drugs in Context* 2019; 8: 212584. DOI: 10.7573/dic.212584 1 of 8 ISSN: 1740-4398

Sandhya Khurana, MD et al: Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients with the most severe Eosinophilic Asthma. *The COSMEX Study. Clinical Therapeutics* vol. 41, number 10, 2019.

Alessandra Bettiol, Maria Letizia Urban et al. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. *Arthritis & Rheumatology* Vol. 74, No. 2, February 2022, pp 295–306 DOI 10.1002/art.41943.

Shoko Isoyama, Nobuhisa Ishikawa et al. Switching Treatment from Mepolizumab to Benralizumab for Elderly Patients with Severe Eosinophilic Asthma: A Retrospective Observational Study. *Intern Med* 61: 1663-1671, 2022 <http://internmed.jp>. doi: 10.2169/internalmedicine.8180-21.

Florence E Roufosse, MD, Jean-Emmanuel et al. Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *Allergy Clin Immunol*. 2013 February ; 131(2): 461–467.e5. doi:10.1016/j.jaci.2012.07.055.

Harrison T, Canonica GW, Chupp G, et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000151 (<https://doi.org/10.1183/13993003.001151-2020>).

Moore WC, Kornmann O, Humbert M, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *Eur Respir J* 2022; 59: 2100396 [DOI: 10.1183/13993003.00396-2021].

M.E. Wechsler, P. Akuthota, D et al. *N Engl J Med* 2017;376:1921-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1702079

Marwan H. Adwan. An update on drug induced arthritis. *Rheumatol Int* (2016) 36:1089–1097 DOI 10.1007/s00296-016-3462

Acute arthritis and arthralgia as an adverse drug reaction to dupilumab. *Clinical and Experimental Dermatology* (2020) 45, pp260–274. doi: 10.1111/ced.14050.

Harrison. *Principios de Medicina Interna* (17ª Ed.)

Meyler's *Side effects of Drugs* 15ª Ed).

Ficha Técnica metotrexato y dupilumab FT CIMA_AEMPS

Ficha Técnica AMEPS / EMA Nucala®

Ficha Técnica FDA Nucala®

NOTIFIQUE SUS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Teléfono: 922 677 281- Fax: 922 677 284 - www.farmacovigilanciacanarias.org