

# TRABAJO FIN DE GRADO

## PERFIL DE SEGURIDAD DE SOFOSBUVIR EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

*Safety profile of Sofosbuvir for treatment of hepatitis c*



**Universidad** Zaragoza

**ALUMNA:** Sara Ribagorda Tejedor

**GRUPO:** 2

**TUTORA:** M<sup>a</sup>. Cristina Navarro Pemán  
Centro de Farmacovigilancia de Aragón

## **ÍNDICE**

<b>RESUMEN</b>	3
<b>PALABRAS CLAVE</b>	3
<b>INTRODUCCIÓN</b>	
- VIRUS HEPATITIS C	4
○ IMPORTANCIA	4
○ TRATAMIENTOS	4
○ SOFOSBUVIR	5
- FARMACOVIGILANCIA	7
- JUSTIFICACIÓN	9
<b>OBJETIVO</b>	9
<b>MATERIAL Y MÉTODO</b>	
- BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	9
- ANÁLISIS DESCRIPTIVO	10
<b>RESULTADOS</b>	
- NOTIFICACIONES REGISTRADAS DE SOFOSBUVIR	11
- ANÁLISIS DESCRIPTIVO	11
○ DATOS GENERALES SOBRE LOS PACIENTES	11
○ DATOS GENERALES DE LAS NOTIFICACIONES	12
○ DATOS SOBRE LOS FÁRMACOS REGISTRADOS EN LAS NOTIFICACIONES	14
○ DATOS SOBRE LAS RAM CONTENIDAS EN LAS NOTIFICACIONES	16
<b>DISCUSIÓN</b>	18
<b>CONCLUSIONES</b>	23
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	24
<b>ANEXO I</b>	27

## **RESUMEN**

Sofosbuvir es uno de los recientes fármacos comercializados para el tratamiento de la hepatitis C, incluido dentro de los antivirales de acción directa (AAD). Estos han cobrado una gran importancia, pasando a ser el tratamiento fundamental de esta enfermedad, puesto que han logrado una gran efectividad con escasos efectos secundarios en comparación al tratamiento estándar previo basado en Peginerferon + Ribavirina. El problema reside en los escasos estudios sobre seguridad que hay hasta este momento, lo que lleva a un mayor estado de alerta por parte de los médicos prescriptores para detectar posibles reacciones adversas derivados de los mismos. De todos los AAD, Sofosbuvir es el único eficaz frente a todos los genotipos del virus de la hepatitis C con la posibilidad de combinaciones libres de interferón, consiguiendo eliminar así interferencias en el estudio de las reacciones adversas, motivos que han llevado a elegirlo en el presente trabajo. Por todo ello y ante la notificación de la FDA y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios del riesgo de bradicardia severa asociado a Sofosbuvir en combinación con otros AAD, mediante este proyecto se ha intentado profundizar en el estudio del perfil de seguridad de Sofosbuvir a través de un análisis descriptivo, utilizando la base de datos apropiada del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, y una revisión de la literatura médica a este respecto, obteniendo una correlación de los resultados con los datos disponibles hasta el momento.

Sofosbuvir is one of the most recent drugs commercialised for the treatment of hepatitis C, included within the direct-acting antivirals (DAAs). These have gained great importance, becoming the mainstay of treatment for this disease, since they have achieved a highly effective with few side effects compared to the previous standard treatment based on Peginerferon + Ribavirin. The problem lies in the limited safety studies made until now, leading to increased alertness by Doctors to detect possible adverse reactions from them. Of all the DAAs, sofosbuvir is the only effective treatment against all hepatitis C genotypes with the possibility of free interferon combinations, getting to eliminate interference in the study of adverse reactions, reasons that led to choose in this work. Therefore, and in the presence the notification of the FDA and the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices about risk of severe bradycardia associated with sofosbuvir in combination with other DAAs, through this project we have attempted to deepen the study of the safety profile of SOF through a descriptive analysis using appropriate database of the Spanish Pharmacovigilance Service for Medicinal Products for Human Use, and a review of the medical literature in this regard, obtaining a correlation of the results with the data available data at the moment.

## **PALABRAS CLAVE**

Hepatitis C, antivirales de acción directa, Sofosbuvir, farmacovigilancia, notificación espontánea, reacción adversa a medicamentos, bradicardia.

## **INTRODUCCIÓN**

### **VIRUS HEPATITS C**

La hepatitis C es una enfermedad debida a un virus RNA perteneciente a la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*, el cual puede causar una infección tanto aguda como crónica. La gravedad comprende desde unos leves síntomas que duran algunas semanas, hasta una enfermedad grave de por vida. Aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas eliminan el virus espontáneamente. El restante 55-85% desarrollará la infección crónica y de éstas, el 15-30% correrá riesgo de cirrosis hepática en un plazo de veinte años<sup>1</sup>.

Existen siete genotipos con numerosos subtipos del virus de la hepatitis C (VHC), siendo en Europa el más frecuente el genotipo 1, seguido del genotipo 3. El tipo de genotipo no condiciona la evolución clínica, pero sí tiene un gran impacto en la respuesta al tratamiento.

### **Importancia**

La infección por el VHC es un problema de primera magnitud en Europa. A nivel mundial afecta aproximadamente a 170 millones de personas<sup>2</sup> con una incidencia de tres a cuatro millones de casos nuevos al año. En España la prevalencia se sitúa alrededor de un 0,4-2,6% según el Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. A su vez, es la primera causa de enfermedad hepática terminal y según los últimos datos constituye la primera causa de trasplante de hígado en Europa y Estados Unidos<sup>3</sup> con unos resultados peores que los observados en cirrosis de otras etiologías.

### **Tratamiento**

Hasta hace unos pocos años los pacientes con hepatitis C eran tratados con una combinación de interferón alfa pegilado (PEG) y ribavirina (RBV) consiguiendo unas tasas de curación muy bajas (en el genotipo 1 la respuesta viral sostenida -RVS- era tan sólo del 40% aproximadamente). A esto hay que añadirle: la larga duración del tratamiento pudiendo llegar hasta las 48 semanas según el genotipo, vía de administración inyectable, efectos adversos graves derivados en su mayoría del interferón, tales como riesgo de descompensación hepática, sepsis y mielosupresión, que provocaban baja adherencia al tratamiento, y exclusión de pacientes al tratamiento por contraindicaciones al interferón.

Por ello las investigaciones van destinadas al desarrollo de nuevos fármacos con el objetivo de poder prescindir del uso del interferón. Últimamente se han elaborado nuevos medicamentos antivirales, denominados agentes antivirales de acción directa (AAD) que son mucho más eficaces, seguros y mejor tolerados que los tratamientos antiguos. Estos antivirales se clasifican según su acción en distintos niveles del ciclo vital del virus: inhibidores de la proteasa NS3/4A (boceprevir, telaprevir y simeprevir), inhibidores de la NS5A (daclatasvir y ledipasvir) e inhibidores de la polimerasa NS5B nucleósidos o no nucleósidos (sofosbuvir).

En 2011 la doble terapia PEG+RBV fue sustituida por la triple terapia PEG+RBV+telaprevir/boceprevir tras su aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), sin embargo los resultados no fueron muy alentadores debido a un aumento de la gravedad y rapidez de las reacciones adversas, así como de la aparición de otras

nuevas (erupción cutánea, neutropenia...) de tal forma que la tolerabilidad y seguridad continuaba siendo un problema<sup>4</sup>. A su vez solo tenía indicación y eficacia para el genotipo 1 por lo que todo ello llevó a la aparición de nuevos antivirales, los inhibidores de la NS5A y los inhibidores de la polimerasa NS5B. Todos ellos están siendo estudiados en distintas combinaciones ya que se está demostrando una mayor eficacia<sup>5</sup>. El único activo frente a todos los genotipos y con posibilidad de combinaciones sin interferón es Sofosbuvir (SOF).

### **Sofosbuvir (Sovaldi®, Harvoni®)**

Se trata de un inhibidor de la polimerasa NS5B activo frente a todos los genotipos del VHC. Ha sido aprobado para utilizarse conjuntamente con ribavirina y, en algunos casos, asociado a PEG, con una duración de tratamiento variable. Tal y como indica la ficha técnica, es un fármaco que no debe usarse en monoterapia por lo que se están investigando combinaciones con otros antivirales. Desde el 17 de noviembre de 2014 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó la combinación fija de Ledipasvir 90 mg / 400 mg Sofosbuvir llamado Harvoni® para el genotipo 1, siendo ampliada en noviembre de 2015 para el genotipo 4, 5 y 6<sup>6</sup>. En 2014 la FDA aprobó también la combinación de SOF con Simeprevir (SMV) para el genotipo 1 y en julio de 2015 aprobó Daclatasvir para el uso combinado con SOF en el genotipo 3. Por último, en enero de 2016 la FDA concedió una revisión prioritaria de una nueva combinación basada en SOF con velpatasvir (VEL), un inhibidor de la NS5A en investigación, propuesta por Gilead Sciences para el tratamiento de todos los genotipos del VHC basándose en los buenos resultados de los ensayos en fase 3<sup>7</sup>.

**Tabla 1: Medicamento(s) recomendado(s) para administración concomitante y duración del tratamiento para la terapia combinada con Sovaldi®**

<b>Población de pacientes*</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Duración</b>
Pacientes con HCC de genotipo 1, 4, 5 ó 6	Sovaldi + ribavirina + peginterferón alfa	12 semanas <sup>a, b</sup>
	Sovaldi + ribavirina Solo para uso en pacientes que no son candidatos o no toleran el tratamiento con peginterferón alfa (ver sección 4.4)	24 semanas
Pacientes con HCC de genotipo 2	Sovaldi + ribavirina	12 semanas <sup>b</sup>
Pacientes con HCC de genotipo 3	Sovaldi + ribavirina + peginterferón alfa	12 semanas <sup>b</sup>
	Sovaldi + ribavirina	24 semanas
Pacientes con HCC en espera de trasplante hepático	Sovaldi + ribavirina	Hasta el trasplante hepático

\* Incluye pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

- a) Para pacientes con tratamiento previo e infección por el VHC de genotipo 1, no existen datos con la combinación de Sovaldi®, ribavirina y peginterferón alfa.

- b) Se debe contemplar la posible ampliación de la duración del tratamiento más allá de 12 semanas y hasta 24 semanas; especialmente para los subgrupos que tienen uno o más factores históricamente asociados a menores tasas de respuesta a los tratamientos con interferón (p. ej. fibrosis/cirrosis avanzada, elevadas concentraciones virales basales, raza negra, genotipo IL28B no CC, previa respuesta nula al tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina).*

Respecto al perfil de seguridad, en los estudios realizados<sup>8,9</sup> se observaron reacciones adversas leves, las cuales se sabe que son debidas a ribavirina cuando se usan en combinación, sin encontrar ninguna específica para SOF, siendo las más frecuentes fatiga, cefalea, náuseas e insomnio. En cuanto a las alteraciones hematológicas, en un 10% de los pacientes apareció anemia y ningún caso de neutropenia. Sin embargo en marzo de 2015 la FDA, y posteriormente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), publicaron una nota de seguridad alertando de notificaciones de casos de bradicardia severa y bloqueo cardiaco con la administración de Harvoni® y la combinación de Sovaldi® y Daklinza® (Daclatasvir), en pacientes que se encuentran en tratamiento previo con amiodarona<sup>10</sup>, información que ya está recogida en ficha técnica. El mecanismo es aún desconocido y debido a su potencial mortalidad la amiodarona solo debe administrarse a pacientes que toman Sovaldi® + Daklinza® cuando no toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos. En estos casos, y en aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona recientemente debido a su larga vida media, se recomienda una monitorización continua durante 48 horas y después control de la frecuencia cardiaca durante dos semanas. Resulta fundamental indicar a los pacientes los síntomas de bradicardia y bloqueo cardiaco (desmayo, mareo o aturdimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, dificultad para respirar, dolor en el pecho, confusión o problemas de memoria) para que sean capaces de identificarlos y acudir urgentemente al médico.

La principal contraindicación es el uso concomitante con inductores potentes de la Glicoproteína P (rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) ya que reducen significativamente las concentraciones plasmáticas de SOF con la posible disminución de su eficacia.

Cabe mencionar que este fármaco fue aprobado de forma algo rápida, en cuanto a que no se tenían muchos datos sobre la seguridad del mismo, pero la importante eficacia sobre la RVS impulsó a su comercialización. Con el uso en la población general, se están viendo aspectos hasta entonces desconocidos, por lo que la ficha técnica está en constante actualización. Por ello la EMA ha establecido que se siga con el plan de farmacovigilancia de gestión de riesgos.

## FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia puede definirse como la actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados. Así pues, está orientada a posibilitar la adopción de medidas oportunas para asegurar de forma continuada una relación beneficio/riesgo favorable de los medicamentos disponibles en el mercado. Ningún medicamento es completamente inocuo y es sólo en su fase de comercialización, durante su utilización en la población general y en las condiciones de la práctica habitual, cuando se pueden detectar las reacciones poco frecuentes, las que aparecen con el uso prolongado, las que se dan en grupos de riesgo, las inesperadas o aquéllas fruto de nuevas interacciones. Así, su objetivo último es que todo medicamento se utilice con la máxima seguridad posible, para lo cual es necesaria una cooperación efectiva entre compañías farmacéuticas, autoridades sanitarias, profesionales sanitarios y pacientes.

El término reacción adversa a medicamentos (RAM) hace referencia a cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, por tanto, además de las reacciones que se producen durante el uso en las condiciones autorizadas, engloba las que suceden con el uso al margen de los términos de la autorización de comercialización, el abuso, la sobredosis y los errores de medicación. Se considera reacción adversa grave a aquella que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento y aquellas que ocasionen una enfermedad o síndrome médicamente significativo, así como todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

En España disponemos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H), el cual se define como una estructura descentralizada, integrada por 17 centros autonómicos de farmacovigilancia y coordinada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. El SEFV-H se encarga de evaluar y registrar en una base de datos común, denominada FEDRA, la información sobre sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, con la finalidad de identificar riesgos previamente no conocidos o cambios de riesgos ya conocidos, así como para la realización de los estudios que se consideren necesarios para confirmar y/o cuantificar dichos riesgos. Los trabajos propios del SEFV-H se coordinan en un foro de discusión que es el Comité Técnico del SEFV-H, mediante el cual la AEMPS recibe las nuevas señales en farmacovigilancia que los centros identifican, determinando si es necesario modificar las condiciones de autorización del medicamento en base a esta información. Cuando resulta necesario volver a evaluar la relación entre los riesgos y los beneficios del medicamento, la AEMPS cuenta con el asesoramiento del Comité de Seguridad de Medicamentos de uso Humano (CSMH). A nivel Europeo la AEMPS se coordina con las agencias de los 25 Estados de la Unión Europea y con la Agencia Europea de Medicamentos mediante el Comité Europeo para la Gestión de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC). Desde España toda la información recogida en FEDRA pasa a formar parte de la base de datos del Programa Internacional de Monitorización de Reacciones Adversas de la Organización Mundial de la

Salud (OMS), además, los casos de sospechas de reacciones adversas graves se envían también a la base de datos EudraVigilance Human de la EMA.

La farmacovigilancia emplea el programa de notificación espontánea, un método universal para que profesionales sanitarios, titulares de la autorización de la comercialización y ciudadanos puedan comunicar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Este sistema se basa en un formulario estandarizado, en formato papel o electrónico, llamado la “Tarjeta Amarilla” en la que los datos tanto del paciente como del notificador son confidenciales y contiene información del paciente (nombre, sexo edad, peso), de fármaco/s (dosis diaria y vía de administración, fechas de comienzo y final de tratamiento de cada fármaco y motivo de la prescripción), de las reacciones adversas (fechas de comienzo y final y desenlace de las mismas), del profesional o persona que lo comunica y otras observaciones. Todas las notificaciones son remitidas al centro de farmacovigilancia donde son evaluadas, codificadas e incorporadas a la base de datos FEDRA. Los principales valores de este método son por una parte su sencillez y por otra su carácter universal, ya que potencialmente abarca a toda la población, a todas las reacciones adversas y a todos los medicamentos desde el comienzo mismo de la comercialización. Su principal desventaja es la infranotificación; una revisión sistemática sobre los sistemas de notificación establece que menos de un 10% de las RAM detectadas se informaron efectivamente a las autoridades reguladoras de medicamentos<sup>11</sup>.

Por otra parte el SEFV-H dispone de MedDRA para codificar toda la información. MedDRA fue desarrollada a finales de 1990 por la Conferencia Internacional sobre la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH), definiéndose como una terminología médica estandarizada rica y altamente específica para facilitar el intercambio de información a nivel internacional para productos médicos utilizados por los seres humanos<sup>12</sup>. Además de la versión original en Inglés y la traducción japonesa, MedDRA ha sido traducido en los siguientes idiomas: chino, checo, holandés, francés, alemán, húngaro, italiano, portugués y español. Cada término MedDRA tiene un código numérico de 8 dígitos asociados, que sigue siendo el mismo independientemente de la lengua. Esto posibilita que un amplio número de usuarios puedan operar en su lengua materna asegurando en todo momento la interoperabilidad. MedDRA consta de cinco niveles de jerarquía, desde términos muy específicos hasta otros muy generales<sup>13</sup>:

- Términos LLT: Los términos LLT constituyen el nivel más bajo de la terminología. Cada término LLT está enlazado con un solo término PT.
- Términos PT (término preferente): son descriptores bien diferenciados (un solo concepto médico) para un síntoma, signo, enfermedad, diagnóstico, recomendación terapéutica, exploración complementaria, procedimiento médico o quirúrgico, y características de antecedentes médicos, sociales o familiares.
- Términos HLT (términos del nivel alto): son descriptores supraordenados para los términos PT enlazados con el mismo. Es una categoría inclusiva que enlaza los



términos PT con los que se relaciona según anatomía, patología, fisiología, etiología o función.

- Términos HLT (términos agrupados del nivel alto): son descriptores supraordenados de uno o más términos HLT relacionados según anatomía, patología, fisiología, etiología o función.
- Grupos SOC (clasificación por grupos y sistemas): Son los niveles más altos de la jerarquía que ofrecen el concepto más amplio para la recuperación de datos. Comprenden grupos por etiología, por lugar de manifestación o por propósito.

## JUSTIFICACIÓN

El motivo que ha llevado a plantear este estudio deriva del creciente uso de Sofosbuvir en el tratamiento de la hepatitis C a pesar del escaso conocimiento que se tiene del mismo, concretamente sobre su espectro de efectos adversos, debido a su reciente comercialización tal y como queda reflejado en las continuas actualizaciones y novedades sobre su perfil de seguridad.

## OBJETIVO

Estudio del perfil de seguridad en España del tratamiento de la hepatitis C con Sofosbuvir, mediante las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recogidas en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia desde la fecha de su comercialización hasta la actualidad.

## MATERIAL Y MÉTODO

### BIBLIOGRAFÍA

Se llevó a cabo una revisión de la literatura médica publicada hasta la fecha en la base de datos PubMed utilizando en la estrategia de búsqueda los términos “Direct-Acting Antivirals and treatment and hepatitis C” con 1090 publicaciones, “Sofosbuvir adverse effect” con 19 publicaciones, “Sofosbuvir safety” con 180 publicaciones y “Bradyarrhythmias and Sofosbuvir” con 8 publicaciones. Se analizaron los *abstracts* de las referencias obtenidas y se excluyeron los artículos que no cumplían criterios de inclusión, como aquellos referidos a situaciones concretas del VHC o aquellos que no tenían libre acceso al contenido completo.

Otras fuentes de información utilizadas han sido publicaciones realizadas por la AEMPS tales como informes de posicionamiento terapéutico de los nuevos antivirales de acción directa y la notificación de riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardiaco asociado a la administración de Harvoni®, y la combinación de Sovaldi® más daklinza®, con amiodarona, así como las fichas técnicas de estos fármacos publicadas por la EMA.

## ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo de las notificaciones espontáneas sobre reacciones adversas recogidas en FEDRA desde el 16/01/2014 (fecha de comercialización de SOF) al 7/03/2016 estableciendo como criterio de búsqueda: Fármaco sospechoso o sospechoso por interacción, en este caso Sofosbuvir, excluyendo los casos no evaluables y no válidos.

En primer lugar, se solicitó permiso al centro de farmacovigilancia de Aragón (CFVA) para acceder al contenido de la base de datos FEDRA® 2.0 por parte de alguien ajeno al SEFV-H. El CFVA siguiendo el procedimiento existente al efecto comunicó al resto de centros autonómicos la utilización de datos de FEDRA® 2.0 por parte de una persona ajena al sistema para la realización de este proyecto. Posteriormente, estos centros dieron su conformidad para la utilización de los datos con fines de investigación.

Las notificaciones espontáneas de sospecha de reacciones adversas se analizaron aplicando técnicas de estadística descriptiva para cada variable, utilizando el programa estadístico IBM SPSS Statistics 20. De todas las variables disponibles en las notificaciones, las que fueron objeto de estudio son las siguientes:

- Datos generales de las notificaciones: reparto autonómico, gravedad de la notificación, seguimiento, necesidad de información adicional y consulta al centro autonómico de farmacovigilancia.
- Datos de los pacientes: sexo, edad y grupo de edad (lactante, niño, adolescente, adulto y anciano). Los grupos de edad son los siguientes:
  - Lactante de 0 - 1,9 años
  - Niño de 2 - 11 años
  - Adolescente de 12 - 17 años
  - Adulto de 18 - 65 años
  - Anciano más de 65 años
- Fuentes primarias: intrahospitalarias o extrahospitalarias así como si provienen de médicos, farmacéuticos, otros profesionales sanitarios o usuarios y procedencia geográfica de las mismas, tanto autonómica como provincial.
- Medicamentos existentes en las notificaciones: especialidades y principios activos clasificándolos en sospechosos y no sospechosos, ya que en una misma notificación pueden aparecer varios medicamentos. Posteriormente, los sospechosos se analizaron según grupos de medicamentos en función de su clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC), conocimiento previo, secuencia temporal, efecto tras retirada del medicamento y reexposición, y existencia o no de una explicación alternativa más verosímil. Para evaluar la relación de causalidad se aplicó el algoritmo de Karch y Lasagna el cual asigna una categoría de probabilidad (condicional, definido,

improbable, posible o probable) a cada fármaco en función de los diferentes pesos asignados a los distintos valores que pueden tomar en los campos nombrados anteriormente.

- Reacciones adversas a medicamentos: las RAM seleccionadas se analizaron según el PT, HLT y órgano, así como la gravedad, el desenlace y el tratamiento de las mismas.

## **RESULTADOS**

### **NOTIFICACIONES REGISTRADAS DE SOFOSBUVIR**

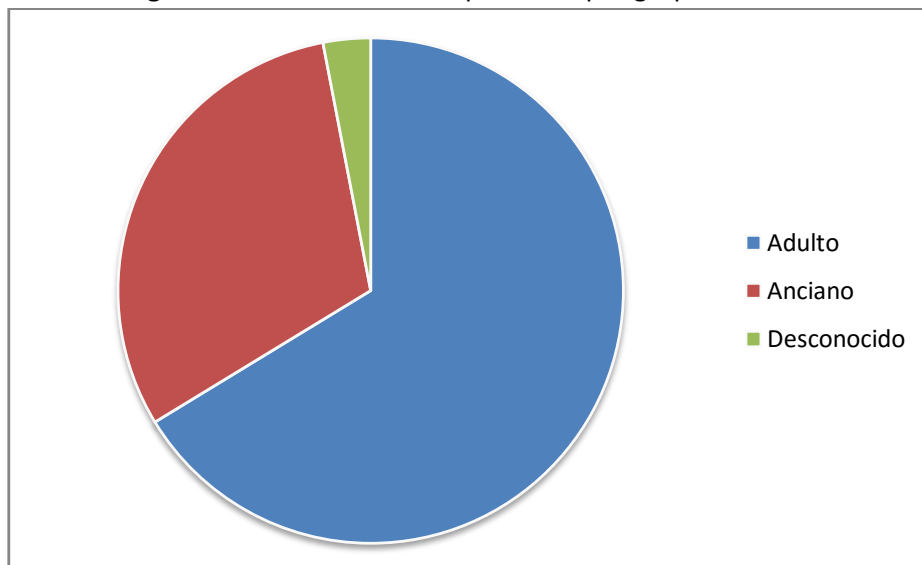
En la base de datos FEDRA se registraron durante el periodo de estudio un total de 264 notificaciones espontáneas de efectos adversos sospechosos de ser causados directamente por Sofosbuvir o por interacción con otros fármacos al administrarlos de forma simultánea.

### **ANÁLISIS DESCRIPTIVO**

#### *DATOS GENERALES DE LOS PACIENTES*

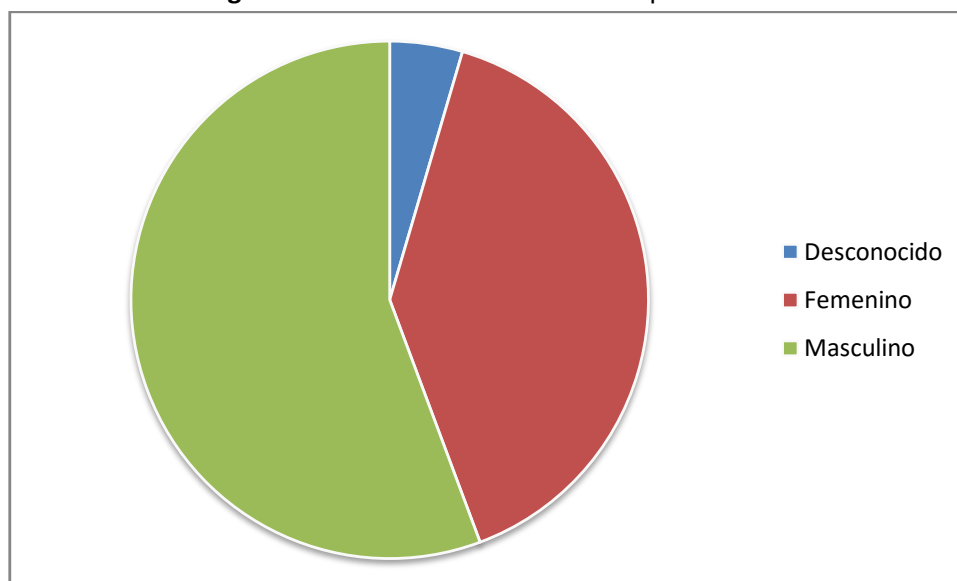
El total de notificaciones se corresponden con 264 pacientes en tratamiento con Sofosbuvir de manera exclusiva o en combinación con otros fármacos. La edad media de estos pacientes fue de 58 años y la moda 67, siguiendo una distribución normal con una desviación estándar típica de +/- 11,78 años. Un 66,3% fueron adultos y un 30,7% ancianos, con una edad mínima de 30 y una máxima de 86. En un 3% de los pacientes la edad fue desconocida. (Figura 1)

**Figura 1.** Distribución de los pacientes por grupo de edad.



Respecto al sexo, un 55,5% fueron hombres, un 39,8% mujeres y en un 4,5% de los pacientes no se registró a qué sexo pertenecían (Figura 2).

**Figura 2.** Distribución del sexo en los pacientes.



#### DATOS GENERALES DE LAS NOTIFICACIONES

Las comunidades autónomas (CCAA) con mayor número de notificaciones fueron Madrid (23.1%), Cataluña (15.4%), Comunidad Valenciana (11.5%) y Andalucía (8.7%). Por otro lado las CCAA que menos notificaciones registraron fueron Canarias (1.6%), Extremadura (1.3%), Cantabria (0.6%) y Ceuta (0.3%). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

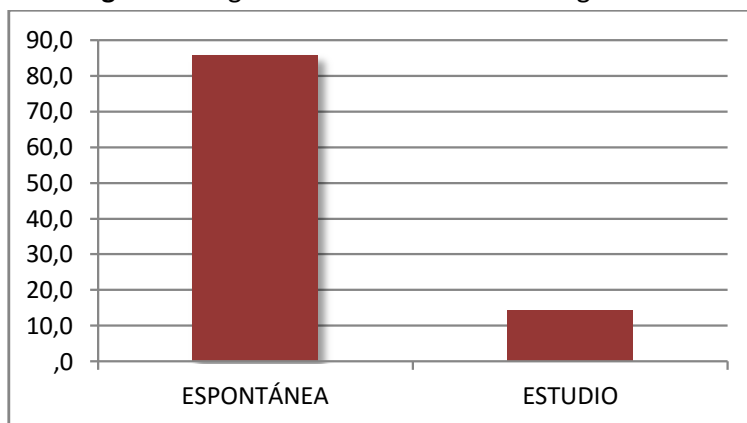
**Tabla 1.** Distribución de notificaciones según la CCAA de procedencia

CCAA	Frecuencia	Porcentaje
MADRID	72	23,1
CATALUÑA	48	15,4
COMUNIDAD VALENCIANA	36	11,5
ANDALUCÍA	27	8,7
GALICIA	24	7,7
ASTURIAS	20	6,4
MURCIA	17	5,4
NAVARRA	13	4,2
BALEARES	10	3,2
CASTILLA-LEÓN	10	3,2
LA RIOJA	9	2,9
CASTILLA-LA MANCHA	7	2,2
PAÍS VASCO	7	2,2
CANARIAS	5	1,6

<b>EXTREMADURA</b>	4	1,3
<b>CANTABRIA</b>	2	,6
<b>CEUTA</b>	1	,3
<b>Total</b>	312	100,0

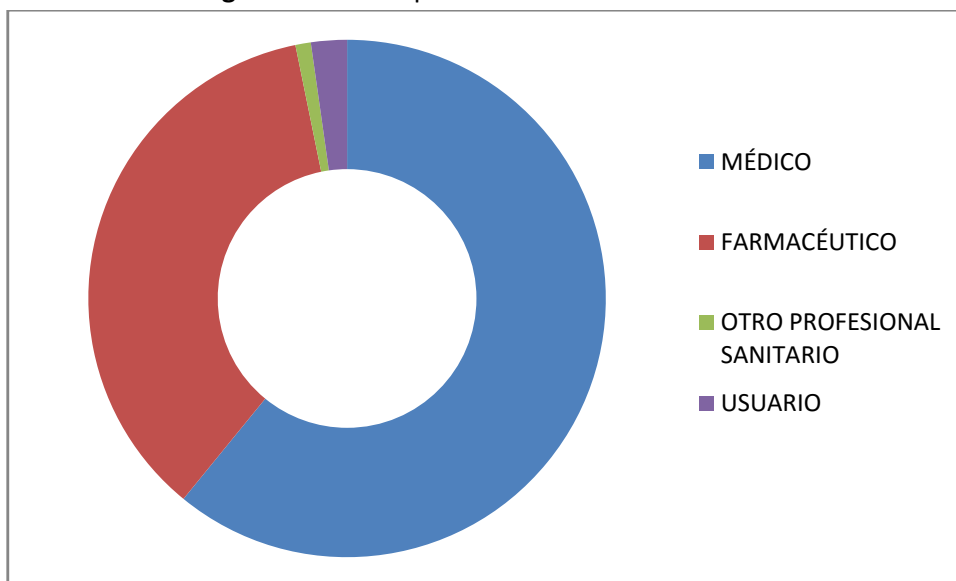
La mayor parte de las notificaciones, un 85,6%, provienen de forma espontánea. El resto, 14.4%, derivan de estudios (Figura 3).

**Figura 3.** Orígenes de las notificaciones registradas



Del total de notificaciones el 60,9% fueron registradas por personal médico, el 35,9% procedían de farmacéuticos, un 2,2% de los usuarios y un 1% de otros profesionales sanitarios (Figura 4).

**Figura 4.** Fuentes primarias de las notificaciones



El CAFV no tuvo que solicitar información adicional en 119 de las 264 notificaciones. En 20 de ellas se solicitó información por escrito, en 7 se solicitó por teléfono y en 9 se realizó un seguimiento personal del caso. En 109 notificaciones no se dispone datos acerca del seguimiento.

Respecto a la gravedad de las notificaciones, el 18,2% fueron clasificadas como leves, y el 81,8% fueron clasificadas como graves. A su vez, estas notificaciones registradas como graves fueron clasificadas en cinco categorías no excluyentes. Los datos se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2.** Clasificación según la gravedad de las notificaciones.

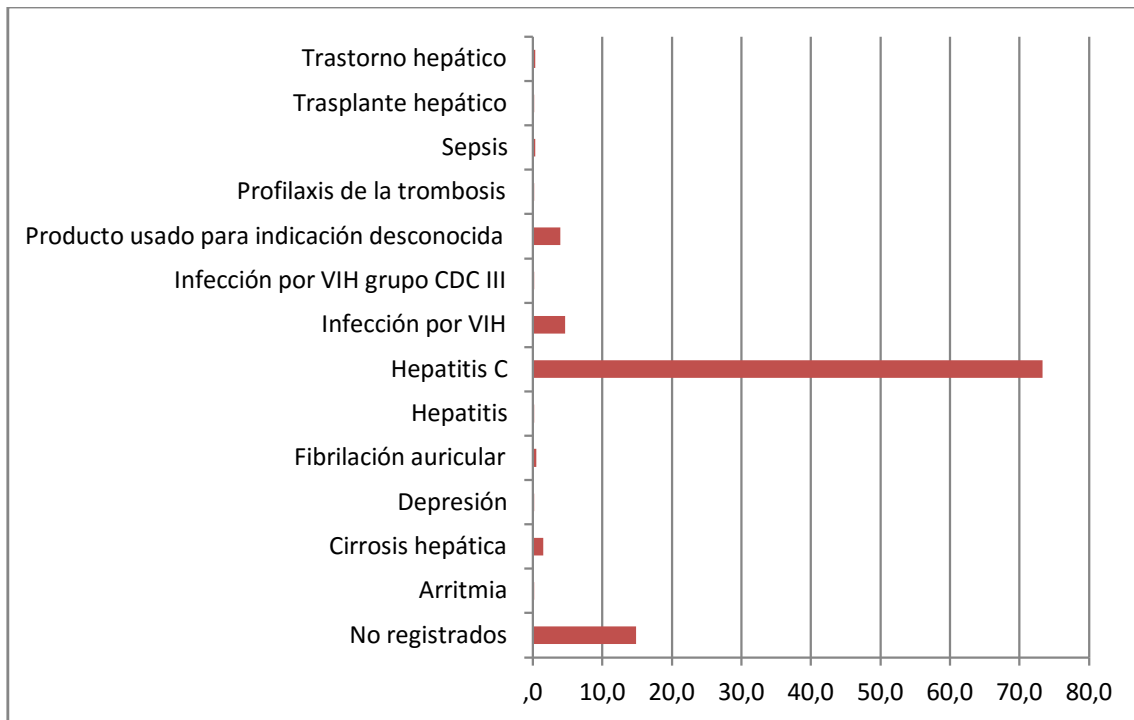
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>LEVES</b>	<b>48</b>	<b>18,2</b>
<b>GRAVES</b>	<b>216</b>	<b>81,8</b>
<i>MORTALES</i>	33	12,5
<i>PELIGRO</i>	24	9,1
<i>INGRESO HOSPITALARIO</i>	93	35,2
<i>PROLONGACIÓN INGRESO</i>	3	1,1
<i>INCAPACIDAD</i>	5	1,9
<i>DEFECTOS CONGÉNITOS</i>	0	0
<i>MEDICAMENTE SIGNIFICATIVAS</i>	114	43,2
<b>TOTAL NOTIFICACIONES</b>	<b>264</b>	<b>100,0</b>

#### *DATOS SOBRE LOS FÁRMACOS REGISTRADOS EN LAS NOTIFICACIONES*

En las 264 notificaciones se registraron un total de 666 fármacos, conteniendo 37 principios activos distintos sospechosos de causar la RAM. Recordando los criterios de búsqueda, Sofosbuvir es sospechoso en todas las notificaciones, aunque en un 60,4% aparecen más fármacos acompañando a SOF como posibles causantes de la RAM siendo Ledipasvir, Ribavirina y Simepevir los más frecuentes, con un 17,7%, 14,7% y 12% respectivamente. Los resultados completos se recogen en la tabla 3 del Anexo 1.

En cuanto a las indicaciones terapéuticas de estos fármacos, un 73,3% se corresponden con tratamientos para la Hepatitis C, incluyendo como diagnósticos Hepatitis, Hepatitis C, Hepatitis C crónica, Hepatitis crónica, Hepatitis no A no B, prueba del virus de la hepatitis C positiva y RNA del virus de la hepatitis C. En segundo lugar con un 4,7% se encuentran tratamientos para la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), seguido de los tratamientos de la cirrosis hepática con un 1,5%. Un 3,9% se registraron como productos usados para indicación desconocida y en un 14,9% no se especificó la indicación terapéutica correspondiente (Figura 5). Los resultados completos se muestran en la tabla 4, Anexo 1.

**Figura 5.** Indicaciones terapéuticas de los fármacos registrados en las notificaciones



En cuanto al conocimiento previo de las RAM, en la mayoría de los casos eran desconocidas (56,8%). En un 36,3% la RAM era bien conocida y en un 6,9% era conocida por referencias ocasionales. Además del conocimiento previo, en lo referente a la relación causal de estos medicamentos sospechosos con las RAM, se observó que de los 666 fármacos, un 99,2% tenía secuencia temporal compatible, un 0,5% compatible pero no coherente y en un 0,3% no había información suficiente para discernir la secuencia temporal (Tabla 5).

**Tabla 5.** Secuencia temporal

	Frecuencia	Porcentaje
Compatible	661	99,2
Compatible pero no coherente	3	0,5
No hay información	2	0,3
<b>Total</b>	<b>666</b>	<b>100,0</b>

Los datos registrados referentes a la retirada del fármaco se recogen en la tabla 6. Respecto a la reexposición al medicamento en un 88,1% no había habido reexposición o bien no había información sobre la misma, mientras que en un 9,6% la RAM resultó ser mortal o irreversible. En un 1,2% existió una reacción previa similar con otra especialidad farmacéutica distinta pero que contenía el mismo principio activo, en un 0,8% no apareció la RAM tras la exposición y en un 0,3% la RAM apareció de nuevo tras la administración del fármaco sospechoso.

**Tabla 6.** Efecto de la retirada del fármaco

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>RAM mejora</b>	199	29,9
<b>RAM no mejora</b>	20	3,0
<b>No se retira el fármaco y la RAM no mejora</b>	49	7,4
<b>No se retira el fármaco y la RAM mejora</b>	40	6,0
<b>No hay información</b>	246	36,9
<b>RAM mortal o irreversible</b>	74	11,1
<b>No se retira el fármaco y la RAM mejora por su tratamiento</b>	38	5,7
<b>Total</b>	666	100

Como causas alternativas, en un 39,5% de los casos se estableció una explicación alternativa igual o menos verosímil, en un 9,6% la explicación alternativa fue más verosímil que la relación causal con el fármaco evaluado y en un 6,8% no había una explicación alternativa. En un 44,1% de los casos no había información suficiente para evaluar la relación causal entre reacción y fármaco. Aplicando el algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna se obtuvo que en un 10,9% la causalidad era clara (categoría A). Los resultados se muestran en la tabla 7.

**Tabla 7.** Evaluación de causalidad con algoritmo Karch-Lasagna

		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Categoría 0</b>	Improbable	59	8,9
	Condicional	333	50,0
<b>Categoría B</b>	Posible	202	30,3
<b>Categoría A</b>	Probable	53	8,0
	Definida	19	2,9
<b>Total</b>		666	100,0

#### *DATOS SOBRE LAS RAM CONTENIDAS EN LAS NOTIFICACIONES*

En las 264 notificaciones hay 560 RAM registradas. En función del órgano al que afectan, las más frecuentes fueron los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración con un 15,5%, trastornos del sistema nervioso con un 11,8%, trastornos gastrointestinales con un 11,6% y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo con un 8,6%. Las menos frecuentes fueron circunstancias sociales, trastornos congénitos, familiares y genéticos y trastornos del sistema inmunológico, todas ellas con un 0,2% de casos. Los resultados se exponen en la tabla 8 del anexo 1.

Las RAM también fueron clasificadas por HTL y PT (tabla 9 y 10 del anexo 1 respectivamente), siendo analizadas de forma conjunta. De esta forma las RAM más frecuentes fueron el grupo de respuestas terapéuticas y no terapéuticas con un 5,2%. Dentro de estas, fármaco ineficaz es el principal representante con un 3,8%.



El siguiente grupo se corresponde con trastornos asténicos (3,9%), siendo la astenia la más frecuente con un 1,6% seguido por la fatiga con un 1,3%. El malestar general fue lo menos frecuente con un 1,1%.

La insuficiencia y deterioro renales fueron los siguientes en frecuencia con un 3,0%, destacando el fallo renal con un 1,6%. La lesión renal aguda tan solo representa un 0,9%.

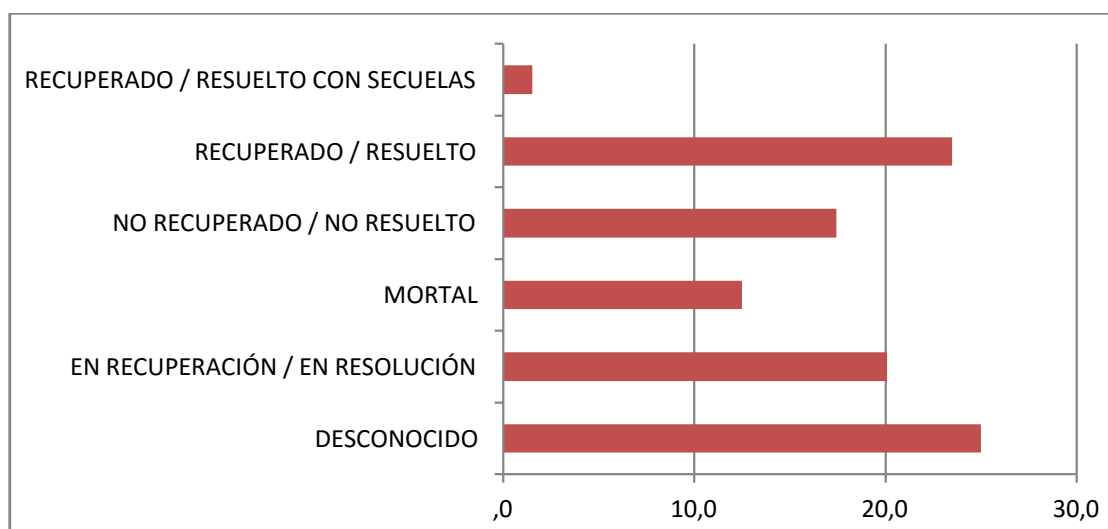
EL cuarto grupo y quinto grupo corresponden con anemia NCOC y cefaleas NCOC ambas con un 2,9%. Los dos casos están representados por un solo PT, anemia y cefaleas respectivamente.

El siguiente grupo es coléctasis e ictericia con un 2,3%, siendo la hiperbilirrubinemia lo más frecuente (2,1%). Con tan solo 0,2% se encuentra la ictericia. Con el mismo porcentaje se encuentra el grupo de sintomatología asociada a náuseas y vómitos, siendo las náuseas un 1,3% y los vómitos un 1,1%.

El último grupo de los más frecuentes es prurito NCOC con un 2,1%, incluyendo prurito con 1,6% y prurito generalizado con un 0,5%.

El desenlace global de las 560 RAM fue analizado haciendo referencia a las 264 notificaciones, así pues se obtuvo que un 23,5% se recuperaron o resolvieron, mientras que un 17,4% no se recuperaron y un 12,5% fueron mortales. Un 20,1% de los casos se encontraban en proceso de recuperación y un 1,5% se habían recuperado con secuelas. El desenlace fue desconocido en un 25% de casos (Figura 6).

**Figura 6.** Desenlace global de las RAM



Por otro lado, el tipo de tratamiento que fue necesario para la resolución de la RAM no constaba o fue desconocido en su mayor parte, con un 51,5% de casos, seguido en frecuencia por las medidas farmacológicas con un 39,4%. El tratamiento quirúrgico y las terapias invasivas no quirúrgicas se llevaron a cabo, en ambos casos, en un 2,7%. Las transfusiones y terapias físicas se aplicaron en un 3,0%, y un 0,6% respectivamente.

## **DISCUSIÓN**

Ha habido un total de 264 notificaciones de sospechas de RAM en el periodo comprendido entre enero de 2014 y marzo de 2016. Más de la mitad de estas notificaciones se corresponden con pacientes de edad adulta, con una edad media de 58 años, algo esperable, puesto que es a lo largo de los años cuando el VHC cronifica pudiendo desarrollar cirrosis hepática y manifestando sintomatología hasta entonces silente. En cuanto al sexo se observaron diferencias entre hombres y mujeres, correspondiendo el porcentaje más elevado con el sexo masculino, relacionado posiblemente con la principal forma de contagio de esta enfermedad, la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP)<sup>14</sup>, la cual es más frecuente que sea practicada por hombres<sup>15</sup>.

El tipo de notificación fue mayoritariamente espontánea, es decir, que la observación no proviene de un estudio, lo cual indica que, probablemente, al ser un fármaco de reciente aparición en el mercado no ha habido tiempo suficiente para que aparezcan los resultados de los estudios postcomercialización.

La fuente encargada de transmitir la información fue principalmente un profesional sanitario, en comparación con el menor porcentaje de notificaciones emitidas por la industria farmacéutica. Esto era de esperar ya que gracias a varios estudios se conoce que la principal fuente de información de la que se alimenta FEDRA son los profesionales sanitarios<sup>16</sup>. Este hecho pone de manifiesto la mayor implicación por parte de los médicos de asegurar la relación beneficio/riesgo en los pacientes, ya sea por estar más concienciados o por tener un acceso directo con el paciente para poder detectar las RAM, aun con todo sigue existiendo infranotificación. Todo ello contrasta con la obligación legal de la industria farmacéutica de comunicar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos autorizados por la misma, así como de disponer de una persona responsable de la farmacovigilancia en la misma compañía farmacéutica<sup>17</sup>. También cabe mencionar que en este estudio gran parte de las RAM fueron clasificadas como graves, y son este tipo de notificaciones las que tienen obligación de notificar en un periodo máximo de 15 días tras su recepción en la compañía. Por otro lado los usuarios apenas representan un pequeño porcentaje, posiblemente por la reciente implantación en España de este método y por la escasa información que se ha dado al respecto. Fuera de España, donde se implantó hace más tiempo, se está viendo un aumento de las notificaciones realizadas por pacientes<sup>16</sup>.

Por otro lado la información registrada fue suficiente en la mayoría de los casos para que el CAFV pudiese realizar un seguimiento de los mismos, lo que lleva a pensar que el sistema de notificación es correcto y aclaratorio a la hora de introducir los datos.

Con gran diferencia la mayor parte de las notificaciones fueron clasificadas como graves. De estas, las RAM que tuvieron un desenlace mortal se corresponden la mayoría con cuadros de origen hepático, encefalopatías en su mayor parte, otras tienen una causa cardiovascular (infartos, hemorragias) y por último infecciones graves como sepsis.

El número de fármacos registrados en las notificaciones fue elevado, algo esperable, puesto que los pacientes con indicación de recibir tratamiento con Sofosbuvir (y con el resto de antivirales), son principalmente aquellos que tienen mayor riesgo de complicaciones o mayor

morbimortalidad, es decir, pacientes polimedcados debido a sus comorbilidades. Esto es así debido a las limitaciones en los recursos y el elevado coste de estos nuevos antivirales, que hacen priorizar sus indicaciones y que no esté disponible al alcance de todos, aunque en ficha técnica queda recogido que cualquier persona infectada por el VHC es candidata a su erradicación<sup>18</sup>. Así mismo, Sofosbuvir no está indicado nunca en monoterapia, por lo que es necesario combinarlo con otros AAD, RVB o PEG, contribuyendo a aumentar el número de fármacos registrados.

Casi la totalidad de las RAM eran compatibles respecto a la secuencia temporal, es decir, existía concordancia entre la toma del fármaco y aparición de la RAM, siendo compatible con la farmacodinamia y farmacocinética del medicamento. Un dato que era de esperar, es que en la mayoría de los casos, sin contar aquellos en los que no se tiene información, la RAM mejoraba, ya fuese por retirada del fármaco, por haber tratado la RAM o por la evolución natural de la misma. A pesar de esto los casos en los que la RAM fue mortal o irreversible fueron bastantes relevantes. Un dato que destaca es que en más de la mitad de las notificaciones la relación entre el fármaco y la RAM era desconocida lo que puede ser debido a las pocas reacciones adversas que constan como conocidas en la ficha técnica y al seguimiento adicional al que está sometido sofosbuvir (triángulo negro). No hubo reexposición al fármaco en la mayoría de los casos, algo esperable, ya que el médico prescriptor quiere evitar en todo momento el daño al paciente y este mismo es entendible que niegue reexponerse al fármaco.

A pesar de todos los datos recogidos, la existencia de causas alternativas no fue posible evaluarla en gran parte de las notificaciones debido a la falta de información, lo que podría indicar un fallo en el formato de registro o bien que los notificadores no den importancia a rellenar correctamente este apartado. Destaca que los casos en los que se pudo descartar una causa alternativa fueron muy pocos en comparación con las notificaciones en las que se encontró una explicación alternativa con una verosimilitud igual o menor al fármaco en cuestión o bien con una verosimilitud mayor.

En cuanto a los resultados de evaluación de la causalidad tras aplicar el algoritmo de Karch-Lasagna destaca un elevado porcentaje de la categoría Condicional 0 (50%), la cual implica que en esas notificaciones no puede valorarse la causalidad. En este caso esto podría deberse a que no hay información suficiente en las notificaciones para poder evaluar la relación causal, como por ejemplo la falta de reexposición y el que las RAM fuesen desconocidas, y por otro lado podría deberse a que se tratan de pacientes pluripatológicos con un hígado deteriorado en los que es probable la existencia de causas alternativas que pudiesen tener una relación causal con la RAM, como bien se ha visto en los resultados anteriores. Así pues, la categoría A (causalidad definida y probable) se corresponde con el porcentaje más bajo.

Respecto a los fármacos sospechosos registrados en las notificaciones, Sofosbuvir está presente en el total de ellas, ya que se había llevado una búsqueda en FEDRA de las notificaciones que contuviesen este medicamento. Acompañando a SOF aparecen otros fármacos sospechosos de causar la RAM siendo los antivirales de acción directa los más numerosos. Entre ellos se encuentran, según el orden de frecuencia, Ledipasvir, Ribavirina, Simeprevir y Daclatasvir. Estos resultados concuerdan con los tratamientos actuales basados en SOF del VHC: ha sido autorizado en combinación fija con Ledipasvir con el nombre

comercial de Harvoni; también ha sido aprobado en combinación con Ribavirina +/- PEG. La combinación de SOF con SMV ha sido evaluada en los estudios OPTIMIST-1 y OPTIMIST-2 obteniendo muy buenos resultados en cuanto a eficacia y seguridad<sup>19</sup>, sin embargo solo presenta indicación para casos de tratamiento urgente debido a su alto coste como queda reflejado en el informe de posicionamiento terapéutico de SMV<sup>20</sup>. La combinación de DCV más SOF también está recogida en el informe de posicionamiento terapéutico de DCV. El alto porcentaje de Ledipasvir está relacionado con la incorporación a la financiación pública en España de Harvoni, siendo un total de 6520 pacientes los que están recibiendo este tratamiento a fecha de Julio de 2015<sup>21</sup>. Está seguido por la RBV, y es que esta combinación había sido aprobada con anterioridad, siendo un total de 6343 pacientes los que están en tratamiento desde principios del año 2015. Cabe destacar que PEG aparece solamente en 6 notificaciones, manifestando así el descenso de uso de este fármaco, lo cual era una prioridad en el tratamiento del VHC debido a sus múltiples efectos adversos, muchos de ellos graves, haciéndolo posible gracias a la aparición de los AAD.

Dejando atrás los AAD, el siguiente grupo farmacológico en frecuencia que aparece acompañando a SOF es el tratamiento antirretroviral (TAR) del VIH. Esto era esperable puesto que la coinfección VHC y VIH es frecuente debido a que comparten mecanismo de transmisión. Hasta hace relativamente poco, en España, la principal vía de infección era por ADVP, pero actualmente ocurre con más frecuencia en varones con prácticas homosexuales de riesgo. A pesar de que la prevalencia del VHC en los nuevos diagnósticos de VIH ha disminuido drásticamente desde 1997, se estima que un 22% de pacientes portadores de VIH están crónicamente infectados con VHC<sup>22</sup>. A su vez el tratamiento del VHC se debe considerar en todos los pacientes coinfectados, de forma prioritaria en aquellos con fibrosis significativa F2-F4 o con manifestaciones extrahepáticas graves, así como el TAR debe iniciarse en todos los pacientes con coinfección por VIH y VHC, con independencia del recuento de células CD4<sup>23</sup>. De todos los TAR, los más frecuentes fueron Tenofovir, Emtricitabina y Rilpivirina, posiblemente porque estos tres fármacos pueden usarse sin ajuste de dosis con SOF<sup>23</sup>.

Por último mencionar la amiodarona, ya que fue la responsable de la notificación de la FDA sobre el riesgo de bradicardia severa. En este estudio se obtuvo un total de 4 notificaciones, todas ellas manifestadas como bradicardia y mareos aunque ninguna tuvo consecuencias fatales.

En cuanto a las indicaciones de los fármacos, el mayor peso se corresponde con el tratamiento del VHC, algo esperable ya que SOF y el resto de antivirales de acción directa son específicos para el VHC, seguido del tratamiento del VIH. El resto de indicaciones guardan relación con complicaciones habituales del VHC, como la hipertensión portal, arritmias cardíacas y la trombosis. Hay que mencionar que el porcentaje de indicaciones no registradas y de productos de indicación desconocida es bastante elevado, algo que habría que evaluar para conocer si se debe a un fallo en la estructura del formulario o por el contrario si es debido al profesional que registra la notificación.

Las RAM registradas presentan concordancia con los datos encontrados en varios estudios<sup>24</sup>. Se sabe que la mayoría de las RAM que se producen son debidas al tratamiento que se usa junto con SOF, porque como hemos dicho nunca se usa en monoterapia, siendo la RBV la

principal responsable de la aparición de efectos secundarios, sin haber encontrado RAM específicas para SOF. A pesar de ello, no disponemos de estudios a largo plazo lo que lleva a un estado de vigilancia estrecha de cualquier sospecha de RAM. Debido al alto número de pacientes en este trabajo que presentaban coinfección con el VIH, cabe mencionar que el espectro de RAM en estos sujetos no difiere con los que presentan mono infección con VHC<sup>25</sup>. Así pues los **trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** fueron los que se registraron con mayor frecuencia, siendo la astenia y fatiga los más representativos.

A continuación se encuentran los **trastornos del sistema nervioso**, siendo la cefalea, encefalopatía y mareo las RAM más registradas. Esto es debido a que la cefalea es una de las RAM más frecuentes tanto de la RBV<sup>25</sup> como de Sovaldi+Ledipasvir<sup>26</sup>, siendo estos dos fármacos los que más han sido asociados a SOF en el presente estudio. Las hemorragias cerebrales no fueron tan frecuentes pero tuvieron consecuencias mortales, junto con la encefalopatía. El tercer grupo son los **trastornos gastrointestinales**, dentro de los cuales se encuentran la ascitis, náuseas y vómitos como los más frecuentes. En menor medida, pero con mayor gravedad, están las hemorragias gastrointestinales. Destacar que en estos dos grupos aparecen reacciones adversas que parece que podrían ser debidas al daño causado por el VHC y no por el fármaco, como la encefalopatía, la ascitis y las hemorragias. Por ejemplo, respecto a las hemorragias, que en la mayoría de las notificaciones han sido causa de muerte, son una complicación frecuente en estos pacientes debido a que existe una disminución de la producción de factores de la coagulación de la sangre por el hígado. Varios estudios han concluido en sus resultados que existe una relación significativa entre la infección por VCH y el riesgo de hemorragia intracraneal<sup>27, 28</sup>, por el contrario solo aparece como RAM en la ficha técnica de IFN y con una frecuencia muy baja. Respecto a la encefalopatía, el único fármaco que la recoge en ficha técnica como RAM es también el interferón, sin embargo en ninguna de las notificaciones en las que aparecía esta reacción adversa se encontraba IFN. Es más, se ha demostrado que los AAD al disminuir la carga viral mejoran los síntomas neurológicos de la hepatitis C<sup>29</sup>. Así pues, son este tipo de reacciones las que pueden explicarse con causas alternativas con una verosimilitud menor, igual o mayor a SOF.

También se notificaron con bastante frecuencia **trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**, como el prurito y el exantema, algo esperado ya que en ficha técnica de SOF<sup>25</sup> y RBV se recogen estos efectos adversos como muy frecuentes en aparición. El prurito también está registrado en la ficha técnica de SMV como una reacción frecuente cuando se asocia con SOF, y el exantema presenta un claro aumento de frecuencia cuando se asocia SMV con SOF+RBV<sup>30</sup>.

Hay que destacar los **trastornos por infecciones e infestaciones** ya que muchos de ellos tuvieron consecuencias mortales, principalmente la sepsis, siendo esta la que se registró en mayor número, con cuatro casos mortales de los cinco totales notificados. Destacar que esta complicación ha sido recogida solamente en la ficha técnica de RBV como frecuente, por lo que no se podría achacar a SOF o al resto de los AAD.

Los **trastornos de la sangre y del sistema linfático** destacan porque la anemia es el PtRam más frecuente tras la categoría de fármaco ineficaz. La anemia provocada por RBV se trata de una anemia hemolítica, por lo que es necesario que sea tratada con eritropoyetina y no con hierro. Esta es una RAM claramente establecida, posiblemente de las más “conocidas” ya que, de los

efectos adversos hematológicos, es el que más repercute en la vida diaria del paciente, haciendo que sea un motivo frecuente de consulta y por tanto de notificación, ya que se sabe que existe cierto temor por parte de los médicos de notificar RAM desconocidas por el hecho de poder equivocarse. Un informe sobre síntesis de evidencia de SOF informa de que los tratamientos con este AAD no supone mayor riesgo de anemia en comparación con la terapia estándar de RBV+PEG<sup>31</sup>, es decir que la anemia no se debería directamente a SOF sino a los tratamientos asociados al mismo (RBV y PEG). Hay que tener presente también que la anemia puede estar favorecida por otras causas, como las hemorragias que pueden presentar estos pacientes. Dentro de estos trastornos se encuentra la trombocitopenia, con una frecuencia también elevada. Esto contrasta con la información dada en la ficha técnica de SOF en la que la trombocitopenia solo aparece cuando se asocia PEG, al igual que en el informe de síntesis de evidencia anterior en el que no se vio ningún caso de trombocitopenia con la asociación SOF+RBV. Así pues, esto podría indicar que la trombocitopenia no fuese realmente una RAM sino un estado condicionado por la propia enfermedad.

Un signo también muy frecuente fue la hiperbilirrubinemia, recogida dentro de los **trastornos hepato biliares**. Este dato era esperable porque ya se conoce que la terapia con SOF+RBV y SOF+SMV produce de forma frecuente aumento de la bilirrubina en sangre.

Hay que mencionar también los **trastornos renales**, concretamente la insuficiencia renal, ya que guarda relación con la principal vía de eliminación de SOF, la renal. En pacientes con una insuficiencia renal leve y moderada no está indicado un ajuste de dosis, por el contrario, según el último consenso del tratamiento de la hepatitis C, es necesario tener cuidado con el uso de sofosbuvir en enfermos con insuficiencia renal grave, pues el efecto de la insuficiencia renal en la depuración de metabolitos derivados de sofosbuvir aún está siendo investigada<sup>5</sup>.

En cuanto a los **trastornos psiquiátricos**, el insomnio fue el principal representante. Esta RAM aparece en ficha técnica de SOF como una de las más frecuentes cuando se combina con RBV, al igual que en la ficha técnica de SMV cuando se combina con SOF, sin embargo en este estudio, a pesar de ser el PtRAM más frecuente de los trastornos psiquiátricos no se encuentra entre las reacciones más frecuentes.

Por último, los **trastornos cardiacos**. Tras la publicación por la FDA del riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardiaco con la administración de Harvoni® y la combinación de Sovaldi® y Daklinza® (daclatasvir), en pacientes que se encuentran en tratamiento previo con amiodarona, se tomaron medidas para detectar estas RAM lo antes posible. En este estudio se registraron 3 casos de bradicardia en los que se logró una recuperación completa o bien en proceso de recuperación. Se notificó también un bloqueo auriculoventricular, del cual no fue recuperado, y dos bloqueos auriculoventriculares completos, uno resuelto y otro resuelto con secuelas. Se registró a su vez una parada cardiaca con un desenlace mortal. En cuanto a los fármacos sospechosos registrados en estas notificaciones, Harvoni se encuentra en los tres bloqueos, sin embargo no aparece la amiodarona. Hay que tener en cuenta que esta, tiene una vida media larga, por lo que habría que asegurarnos de que no se le administró al paciente anteriormente. Lo mismo ocurre con la parada cardiaca en la que solo se registró SOF+DCV. Por el contrario, en los tres casos de bradicardia se sí registró la amiodarona junto con SOF+DCV, con Harvoni y con SOF+SMV+RBV.

En cuanto al desenlace global de las RAM, cabe destacar que a pesar de que gran parte de las reacciones fueron graves, la mayoría se recuperaron o estaban en proceso de recuperación. Las reacciones en las que no se conoce el desenlace tuvieron un alto porcentaje, posiblemente por la premura de los notificadores.

## **CONCLUSIONES**

- En general los datos obtenidos en este estudio concuerdan con la bibliografía encontrada al respecto, lo que lleva a afirmar la gran importancia y utilidad de este sistema de farmacovigilancia, hoy en día aun no presente en mente de muchos profesionales. Así pues Sofosbuvir parece un fármaco seguro hasta la fecha, con un espectro de reacciones adversas de carácter leve sin poder demostrar su relación con otras más graves.
- Este trabajo pone de manifiesto la dificultad de estudio del perfil de seguridad de medicamentos en pacientes polimedicados y con muchas comorbilidades, ya que estas mismas pueden ser consideradas causas alternativas de los signos y síntomas considerados como RAM.
- Hay muchos datos perdidos que harían que los resultados fuesen más completos, a pesar de que la estructura del formulario parece adecuada. Así pues, da la impresión de que el problema reside en el notificador, que no cumplimenta debidamente todos los apartados. La solución a esto sería explicar el funcionamiento de este sistema de farmacovigilancia a todos los profesionales y hacerles conscientes de la gran importancia de su labor en él.
- Relacionado con lo anterior, los pacientes también constituyen una parte importante de este sistema de notificación, tal y como se ha visto en otros países donde lo implantaron hace más tiempo. Sin embargo, en España no se da la suficiente información ni herramientas a los mismos para que puedan realizarlo.
- Los resultados ponen de manifiesto el escaso conocimiento que se tiene de este fármaco hasta el momento, por lo que sería de gran utilidad que se llevasen a cabo más estudios postcomercialización y que se preste especial atención a cualquier sospecha de RAM, siendo esta notificada por el profesional sanitario o por el propio paciente. Es precisamente en el estudio de fármacos de reciente aparición cuando más útil es el sistema de notificación espontánea, ya que es prácticamente la única manera de controlar la seguridad de manera universal de estos tratamientos.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver International*. 2009; 29: 74–81.
2. Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, Zheng MH. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. *Medicine*. 2016; 95(9).
3. Asociación Catalana de Enfermos de Hepatitis "ASSCAT" [sede web]. Barcelona: ASSCAT.com; 2000-[actualizada 20 de febrero de 2016; acceso 14 de marzo de 2016]. Generalidades acerca de la Hepatitis C. Disponible en: <http://asscat-hepatitis.org/mas-informacion-hepatitics-c/>
4. Koff RS. The efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014; 39(5): 478-487.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol*. 2015; 63:199–236.
6. Gilead Sciences Inc [sede Web]. Foster City, California: Gilead Sciences; Noviembre de 2015 [acceso 16 de marzo de 2016]. Press releases U.S. FDA Approves New Indications for Harvoni®, Gilead's Once-Daily Single Tablet Regimen for Chronic Hepatitis C. Disponible en: <http://www.gilead.com/news/press-releases/2015/11/us-fda-approves-new-indications-for-harvoni-gileads-oncedaily-single-tablet-regimen-for-chronic-hepatitis-c>
7. Gilead Sciences Inc [sede Web]. Foster City, California: Gilead Sciences; Enero de 2016 [acceso 16 de Marzo de 2016]. Gilead Announces U.S. FDA Priority Review Designation for Sofosbuvir/Velpatasvir for Treatment of All Genotypes of Chronic Hepatitis C Infection. Disponible en: <https://www.gilead.com/news/press-releases/2016/1/gilead-announces-us-fda-priority-review-designation-for-sofosbuvirvelpatasvir-for-treatment-of-all-genotypes-of-chronic-hepatitis-c-infection>
8. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-87.
9. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370:1993-2001.
10. U.S. Food and Drug Administration [sede Web]. Silver Spring, EEUU: Food and Drug Administration; 2015 [actualizada 16 de enero 2016; acceso 18 marzo de 2016]. Drug Safety Communication: FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (Harvoni) or Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>



11. Ribeiro-Vaz I, Silva A-M, Costa Santos C, Cruz-Correia R. How to promote adverse drug reaction reports using information systems – a systematic review and meta-analysis. BMC Medical Informatics and Decision Making. 2016; 16:27.
12. MedDRA [sede Web]. USA: MedDRA MSSO; julio 2013 [acceso 11 de marzo 2016]. Disponible en: <http://www.meddra.org/>
13. Crespo B. Manual de usuario de medicamentos en situaciones especiales. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2009. Disponible en: [https://sede.aemps.gob.es/usoHum/otros/docs/manual\\_MSE\\_CCAA.pdf](https://sede.aemps.gob.es/usoHum/otros/docs/manual_MSE_CCAA.pdf)
14. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. España. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de salud [Internet]. España; 2015 [acceso 12 de mayo de 2016]. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan\\_estragetico\\_hepatitis\\_C.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estragetico_hepatitis_C.pdf)
15. De los Cobos Calleja, Casanueva Gutiérrez M, Jove González C. Perfil de los usuarios de drogas ingresados en un hospital. Anales de Medicina Interna. 2003; 20(10).
16. Salgueiro ME, Jimeno FJ, Aguirre C, García M, Ordóñez L, Manso G. La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España. Farmacia Hospitalaria. 2013; 37(1): 65-71.
17. Montpart E, Martín MP. La industria farmacéutica y la farmacovigilancia. Offarm. 2003; 22 (06).
18. Grupo de estudio de hepatitis vírica. Documento de consenso del grupo español para el estudio de la hepatitis (GEHEP) sobre el tratamiento de la hepatitis C [Internet]. Madrid: Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica; 2014 [acceso 5 de abril de 2016]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2014-TratamientodelaHepatitisC.pdf>
19. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etzkorn K, Rojter S et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. Hepatology. 2016.
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Simeprevir (Olysio®) [Internet]. España; 18 noviembre 2014 [acceso 5 de abril 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-simeprevir-olysio.pdf>
21. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. España; 28 Julio de 2015 [acceso 5 de abril de 2016]. Nota de Prensa: Más de 18.000 pacientes han recibido en el primer semestre de 2015 tratamientos de Hepatitis C de última generación en España. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3734>

22. Berenguer J, Rivero A, Jarrín I, Núñez MJ, Vivancos MJ, Crespo M, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Prevalence and Patient Characteristics. *Open Forum Infect Dis.* 2016; 3(2).
23. Bruguera M, Bañares R, Buti M, Carballo F, Forns X, Ladero JM, et al. Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C [Internet]. España: Asociación Española para el Estudio de Hígado; 12 abril de 2015 [acceso 7 de abril de 2016]. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2015/04/II-Conferencia-de-consenso-sobre-el-tratamiento-de-la-hepatitis-C-de-la-AEEH.pdf>
24. Mangia A, Piazzolla V. Overall efficacy and safety results of sofosbuvir-based therapies in Phase II and III studies. *Digestive and Liver Disease.* 2014; 46:179-185.
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de Sofosbuvir (Sovaldi®) [Internet]. España; 18 de noviembre de 2014 [acceso 8 de abril de 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sofosbuvir-sovaldi.pdf>
26. Raedler LA. Once-a-Day Harvoni (Ledipasvir plus Sofosbuvir), a New Oral Combination for the Treatment of Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection. *American Health & Drug Benefits.* 2015; 8:54-58.
27. Tseng CH, Muo CH, Hsu CY, Kao CH. Increased Risk of Intracerebral Hemorrhage Among Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Medicine.* 2015; 94(46).
28. Karibe H, Niizuma H, Ohyama H, Shirane R, Yoshimoto T. Hepatitis C virus (HCV) infection as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage: hospital based case-control study. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2001; 8(5): 423 – 425.
29. Mathew S, Faheem M, Ibrahim SM, Iqbal W, Rauff B, Fatima K et al. Hepatitis C virus and neurological damage. *World Journal of Hepatology;* 8(12), 545–556.
30. European Medicines Agency. Olyso, INN-Simeprevir Summary of product characteristics. EMA. [acceso 15 de abril de 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002777/WC500167867.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf)
31. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Sofosbuvir en pacientes naive con hepatitis C crónica [Internet]. Andalucía: AETS; febrero 2015 [acceso 15 de abril de 2016]. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/Sintesis\\_evidencia\\_SOFOSBUVIR\\_naive.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/Sintesis_evidencia_SOFOSBUVIR_naive.pdf)

## ANEXO 1

**Tabla 3.** Fármacos sospechosos registrados en las notificaciones

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
ABACAVIR SULFATO	2	0,3
ACENOCUMAROL	1	0,2
AMIODARONA	3	0,5
AMIODARONA HIDROCLORURO	1	0,2
BISOPROLOL	1	0,2
COBICISTAT	1	0,2
DACLATASVIR	37	5,6
DEFERASIROX	1	0,2
ELVITEGRAVIR	1	0,2
EMTRICITABINA	12	1,8
ESCITALOPRAM	1	0,2
ETRAVIRINA	2	0,3
HIDROXICARBAMIDA	1	0,2
IMIPENEM	1	0,2
INTERFERON ALFA	1	0,2
INTERFERON ALFA-2A	2	0,3
LAMIVUDINA	1	0,2
LEDIPASVIR	118	17,7
MARAVIROC	3	0,5
MEROPENEM	1	0,2
METADONA	1	0,2
MICOFENOLICO ACIDO	1	0,2
OMEPRAZOL	1	0,2
PEGINTERFERON ALFA- 2A	3	0,5
PREGABALINA	1	0,2
PROPRANOLOL HIDROCLORURO	1	0,2
RALTEGRAVIR	3	0,5
RIBAVIRINA	98	14,7
RIFAXIMINA	1	0,2
RILPIVIRINA	6	0,9
SIMEPREVIR	80	12,0
SOFOSBUVIR	264	39,6
TELAPREVIR	1	0,2
TENOFOVIR	7	1,1
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO	6	0,9
TERLIPRESINA	1	0,2
<b>Total</b>	<b>666</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 4.** Indicaciones terapéuticas

Indicación Terapéutica	Diagnósticos	Frecuencia	Porcentaje
No registrados		99	14,9
Arritmia		1	,2
Cirrosis hepática		10	1,5
Depresión		1	,2
Fibrilación auricular		3	,5
Hepatitis C		487	73,3
	Hepatitis C	353	53,0
	Hepatitis C crónica	120	18,0
	Hepatitis crónica	1	,2
	Hepatitis no A no B	11	1,7
	Prueba del virus de la hepatitis C positiva	1	,2
	RNA del virus de la hepatitis C	1	,2
Hepatitis		1	,2
Infección por VIH		31	4,7
Infección por VIH grupo CDC III		1	,2
Producto usado para indicación desconocida		26	3,9
Profilaxis de la trombosis		1	,2
Sepsis		2	,3
Trasplante hepático		1	,2
Trastorno hepático		2	,3
<b>Total</b>		<b>666</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 8.** Clasificación de las RAM según órgano y/o sistema al que afectan

	Frecuencia	Porcentaje
Circunstancias sociales	1	0,2
Exploraciones complementarias	13	2,3
Infecciones e infestaciones	40	7,1
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	9	1,6
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	2	0,4
Trastornos cardíacos	18	3,2
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1	0,2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	48	8,6
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	36	6,4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	14	2,5
Trastornos del oído y del laberinto	3	0,5
Trastornos del sistema inmunológico	1	0,2
Trastornos del sistema nervioso	66	11,8

Trastornos gastrointestinales	65	11,6
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	87	15,5
Trastornos hepato biliares	38	6,8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	16	2,9
Trastornos oculares	11	2,0
Trastornos psiquiátricos	26	4,6
Trastornos renales y urinarios	22	3,9
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	31	5,5
Trastornos vasculares	12	2,1
<b>Total</b>	<b>560</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 9.** Clasificación de las RAM según HTL

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Acidosis metabólicas (excl acidosis diabética)	1	,2
Acontecimientos por mal funcionamiento de un dispositivo médico NCOC	1	,2
Administración incorrecta de medicación	1	,2
Alergias a alimentos, aditivos, medicamentos y otras sustancias químicas	1	,2
Alteración estructural, depósito o degeneración de la córnea	1	,2
Alteración estructural, depósito o degeneración de la retina	1	,2
Alteraciones de la marcha	1	,2
Alteraciones de la percepción	1	,2
Alteraciones del comportamiento o de la socialización	1	,2
Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño	6	1,1
Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	6	1,1
Alteraciones emocionales o del estado de ánimo NCOC	2	,4
Alteraciones hematológicas	2	,4
Alteraciones isquémicas de las coronarias	4	,7
Análisis de la coagulación y del sangrado	2	,4
Análisis de la función hepática	8	1,4
Análisis de la función renal	1	,2
Anemia hemolítica inmune	1	,2
Anemia NCOC	16	2,9
Anomalías sensitivas NCOC	2	,4
Anormalidades de la orina	3	,5
Anormalidades de la respiración	7	1,3
Anormalidades de las enzimas y de la función hepática	4	,7
Arritmias supraventriculares	2	,4
Arritmias ventriculares y parada cardiaca	1	,2
Artropatías NCOC	2	,4
Asuntos sociales NCOC	1	,2
Ausencias	1	,2
Broncoespasmo y obstrucción	1	,2
Cefaleas NCOC	16	2,9

Ceguera , excluida la ceguera para los colores	1	,2
Colapso circulatorio y shock	3	,5
Colecistitis y colelitiasis	2	,4
Coléctasis e ictericia	13	2,3
Comportamiento suicida o autolesivo	1	,2
Confusión y desorientación	2	,4
Crisis y trastornos convulsivos NCOC	1	,2
Depresión medular y anemias hipoplásicas	3	,5
Dermatitis adscrita a un agente específico	4	,7
Dermatitis y eczema	1	,2
Desequilibrio del metabolismo del sodio	2	,4
Desequilibrio iónico del potasio	1	,2
Diarrea (excl infecciosa)	2	,4
Disfunción cortical NCOC	1	,2
Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	5	,9
Dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conectivo	1	,2
Dolor y molestias NCOC	2	,4
Dolores musculares	7	1,3
Edema e hinchazón de los tejidos blandos de la boca	1	,2
Edema NCOC	7	1,3
Elevación de los triglicéridos	1	,2
Encefalopatía NCOC	9	1,6
Encefalopatías tóxicas y metabólicas	8	1,4
Enfermedad miocárdica NCOC	1	,2
Enfermedades ampollas	3	,5
Enfermedades dérmicas y epidérmicas NCOC	1	,2
Enfermedades exfoliativas	2	,4
Enfermedades por fotosensibilidad y fotodermatosis	4	,7
Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	5	,9
Enfermedades trombóticas y embólicas pulmonares	1	,2
Eritemas	3	,5
Erupción, sarpullido y exantema NCOC	10	1,8
Estados de coma	1	,2
Estomatitis y ulceración	2	,4
Fibrosis y cirrosis hepáticas	4	,7
Flatulencia y distensión abdominal	1	,2
Fracturas y luxaciones misceláneas NCOC	1	,2
Glomerulonefritis (incl síndrome nefrótico)	1	,2
Hallazgos mucosos anormales	1	,2
Hemorragia gástrica y esofágica	4	,7
Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	7	1,3
Hemorragia peritoneal y retroperitoneal	1	,2
Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	7	1,3
Hemorragias intestinales	1	,2
Hipertensión acelerada y maligna	1	,2
Identificación y serología de virus	1	,2
Infección, inflamación y manifestaciones asociadas en el ojo	2	,4
Infección, irritación o inflamación del párpado, pestañas o glándulas	1	,2

lagrimales		
Infecciones bacterianas NCOC	5	,9
Infecciones cardiacas	2	,4
Infecciones de dermis profunda y tejido subcutáneo	1	,2
Infecciones de estructuras cutáneas y tejidos blandos	1	,2
Infecciones del tracto respiratorio alto	2	,4
Infecciones estafilocócicas	1	,2
Infecciones NCOC	4	,7
Infecciones óticas	1	,2
Infecciones por cándida	1	,2
Infecciones por el virus herpes	4	,7
Infecciones por hepatitis viral	8	1,4
Infecciones por legionella	1	,2
Infecciones por Mycobacterium tuberculosis	1	,2
Infecciones pulmonares y del tracto respiratorio inferior	3	,5
Insuficiencia cardiaca NCOC	3	,5
Insuficiencia hepática y trastornos asociados	10	1,8
Insuficiencia y deterioro renales	17	3,0
Insuficiencias respiratorias (excl neonatal)	3	,5
Interacciones	2	,4
Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	1	,2
Lesiones cerebrales NCOC	1	,2
Lesiones traumáticas de localización específica NCOC	1	,2
Lesiones traumáticas de localización inespecífica NCOC	2	,4
Lesiones traumáticas de los nervios craneales	1	,2
Lupus eritematoso (incl subtipos)	1	,2
Mielitis (incl infecciosa)	1	,2
Muerte y muerte súbita	4	,7
Necrosis e insuficiencia vascular de localización inespecífica NCOC	1	,2
Neoplasias hepáticas malignas	2	,4
Neutropenias	3	,5
Pancreatitis aguda y crónica	3	,5
Parasomnias	3	,5
Pérdida de memoria (excl demencia)	2	,4
Pérdidas de audición	1	,2
Pneumotórax y derrames pleurales NCOC	3	,5
Polineuropatías agudas	1	,2
Problemas relativos al uso de productos NCOC	1	,2
Procedimientos de exploración física y estado del sistema y órganos	1	,2
Prurito NCOC	12	2,1
Púrpura y enfermedades relacionadas	3	,5
Respuestas terapéuticas y no terapéuticas	29	5,2
Retinopatía NCOC	2	,4
Sensaciones y percepciones subjetivas NCOC	2	,4
Sepsis, bacteriemia, viremia y funguemia NCOC	6	1,1
Sequedad oral y alteración de la saliva	2	,4
Signos y síntomas gastrointestinales NCOC	1	,2
Signos y síntomas neurológicos NCOC	7	1,3
Síntomas de ansiedad	2	,4

Síntomas y signos de los tejidos blandos de la boca	3	,5
Síntomas y signos del oído interno	1	,2
Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	2	,4
Síntomas y signos del tracto urinario NCOC	1	,2
Síntomas y signos dispépticos	2	,4
Síntomas y signos generales NCOC	9	1,6
Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	4	,7
Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	13	2,3
Sobredosis NCOC	1	,2
Tos y síntomas asociados	8	1,4
Trastorno psicótico NCOC	2	,4
Trastornos asténicos	22	3,9
Trastornos bipolares	1	,2
Trastornos cardíacos de conducción	3	,5
Trastornos cardíacos NCOC	1	,2
Trastornos congénitos NCOC	1	,2
Trastornos de la alimentación NCOC	1	,2
Trastornos de la cavidad nasal NCOC	4	,7
Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	2	,4
Trastornos de los tejidos blandos de la boca NCOC	2	,4
Trastornos del apetito	1	,2
Trastornos del nervio facial	2	,4
Trastornos del nervio óptico NCOC	1	,2
Trastornos del oído NCOC	1	,2
Trastornos depresivos	3	,5
Trastornos dolorosos y sensitivos de los dientes	1	,2
Trastornos eosinofílicos	1	,2
Trastornos febriles	6	1,1
Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	5	,9
Trastornos hemorrágicos o vasculares de la retina (excl retinopatía)	1	,2
Trastornos hepáticos y hepatobiliares NCOC	1	,2
Trastornos hipertensivos vasculares NCOC	4	,7
Trastornos infecciosos e inflamatorios de los conductos biliares	1	,2
Trastornos metabólicos NCOC	3	,5
Trastornos peritoneales y retroperitoneales	8	1,4
Trastornos por debilidad muscular	1	,2
Trastornos por déficit de atención y comportamiento problemático	1	,2
Trastornos psoriásicos	1	,2
Trastornos pulmonares parenquimatosos NCOC	2	,4
Trastornos vasculares hepáticos	2	,4
Trastornos vasculares periféricos NCOC	3	,5
Trastornos visuales NCOC	2	,4
Trombocitopenias	10	1,8
Ulceraciones de la piel y del tejido subcutáneo	1	,2
Úlceras NCOC	1	,2
Urticarias	1	,2
Valvulopatía mitral	1	,2
Varices gastrointestinales (excl esofágicas)	1	,2
Vasculitis cutáneas	1	,2



<b>Total</b>	<b>560</b>	<b>100,0</b>
--------------	------------	--------------

**Tabla 10.** Clasificación de las RAM según PT

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Abasia	1	,2
Absceso periamigdalar	1	,2
Acaloramiento	1	,2
Accidente cerebrovascular	1	,2
Acidosis láctica	1	,2
Acúfenos	1	,2
Administración de dosis incorrecta	1	,2
Afasia	1	,2
Agitación	1	,2
Alanina aminotransferasa elevada	1	,2
Alteración de conducta	1	,2
Alteración de la memoria	1	,2
Alteración metabólica	1	,2
Alteración renal	1	,2
Alteración visual	1	,2
Alucinación	1	,2
Amnesia	1	,2
Ampolla	1	,2
Anemia	16	2,9
Anemia hemolítica autoinmune	1	,2
Anorexia nerviosa	1	,2
Ansiedad	1	,2
Apetito disminuido	1	,2
Aplasia	1	,2
Artralgia	3	,5
Artritis	2	,4
Ascitis	8	1,4
Astenia	9	1,6
Babeo	1	,2
Bilirrubina elevada en sangre	4	,7
Bloqueo auriculoventricular	1	,2
Bloqueo auriculoventricular completo	2	,4
Boca seca	2	,4
Bradicardia	2	,4
Bradicardia sinusal	1	,2
Bronquitis	1	,2
Bronquitis crónica	1	,2
Caída	2	,4
Cáncer hepático	1	,2
Candidiasis orofaríngea	1	,2
Carcinoma hepatocelular	1	,2
Catarro	1	,2

Cefalea	16	2,9
Ceguera	1	,2
Celulitis	2	,4
Cirrosis hepática	4	,7
Colecistitis aguda	1	,2
Colelitiasis	1	,2
Cólico biliar	1	,2
Coluria	1	,2
Coma	1	,2
Creatinina anormal en sangre	1	,2
Crisis hipertensiva	1	,2
Defecto del epitelio corneal	1	,2
Depresión	3	,5
Derrame articular	1	,2
Derrame pleural	3	,5
Desorientación	2	,4
Desprendimiento de retina	1	,2
Deterioro general del estado físico	2	,4
Diarrea	2	,4
Disfagia	1	,2
Disfunción de un dispositivo médico	1	,2
Disfunción ventricular	1	,2
Disgeusia	2	,4
Disnea	7	1,3
Dispepsia	2	,4
Distensión abdominal	1	,2
Dolor abdominal	4	,7
Dolor de espalda	1	,2
Dolor dental	1	,2
Dolor en la zona superior del abdomen	1	,2
Dolor torácico	2	,4
Eczema	1	,2
Edema	1	,2
Edema de cara	2	,4
Edema de labio	1	,2
Edema palpebral	1	,2
Edema periférico	4	,7
Embolia pulmonar	1	,2
Empeoramiento de la enfermedad	1	,2
Encefalopatía	8	1,4
Encefalopatía hepática	8	1,4
Encefalopatía hipoxico-isquémica	1	,2
Endocarditis	2	,4
Enfermedad arterial oclusiva	1	,2
Enfermedad de tipo gripal	1	,2
Enfermedad pulmonar intersticial	1	,2
Enfermedad renal crónica	1	,2

Enterocolitis bacteriana	1	,2
Eosinofilia	1	,2
Epilepsia	1	,2
Epilepsia de pequeño mal	1	,2
Epistaxis	4	,7
Equimosis	1	,2
Eritema	3	,5
Eritema multiforme	1	,2
Eritema nudoso	1	,2
Erupción	6	1,1
Erupción cutánea toxica	3	,5
Erupción generalizada	3	,5
Erupción papular	1	,2
Erupción polimorfa por la luz solar	1	,2
Escalofrío	2	,4
Estado de conciencia alterado	1	,2
Estreñimiento	5	,9
Exfoliación de la piel	2	,4
Fallo hepático agudo	3	,5
Fallo renal	9	1,6
Fallo virológico	3	,5
Faringitis	1	,2
Fármaco ineficaz	21	3,8
Fatiga	7	1,3
Fibromialgia	1	,2
Fibrosis pulmonar	1	,2
Fractura	1	,2
Función hepática anormal	4	,7
Hematemesis	1	,2
Hematuria	2	,4
Hemoptisis	2	,4
Hemorragia cerebral	3	,5
Hemorragia de varices esofágicas	3	,5
Hemorragia de várices gástricas	1	,2
Hemorragia del oído	1	,2
Hemorragia gastrointestinal	3	,5
Hemorragia gastrointestinal alta	3	,5
Hemorragia peritoneal	1	,2
Hemorragia rectal	1	,2
Hemorragia subaracnoidea	2	,4
Hepatitis aguda	1	,2
Hepatitis C	8	1,4
Herpes oral	2	,4
Herpes zóster	2	,4
Hiperbilirrubinemia	12	2,1
Hipercreatininemia	2	,4
Hiperestesia oral	1	,2

Hiperglucemia	5	,9
Hiperpotasemia	1	,2
Hipersensibilidad a fármaco	1	,2
Hipertensión	4	,7
Hipertensión portal	1	,2
Hipertrigliceridemia	1	,2
Hiponatremia	2	,4
Histiocitosis hematofágica	2	,4
Ictericia	1	,2
Ictus isquémico	1	,2
Incumplimiento del tratamiento	1	,2
Infarto agudo de miocardio	2	,4
Infarto hepático	1	,2
Infección cutánea	1	,2
Infección del tracto respiratorio	1	,2
Insomnio	6	1,1
Insuficiencia cardíaca	2	,4
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	,2
Insuficiencia de la válvula mitral	1	,2
Insuficiencia hepática	6	1,1
Insuficiencia multiorgánica	4	,7
Insuficiencia respiratoria	3	,5
Interacción medicamentosa	2	,4
Irritabilidad	2	,4
Irritación ocular	2	,4
Lesión craneocerebral	1	,2
Lesión lingual	1	,2
Lesión renal aguda	5	,9
Lesión traumática del nervio óptico	1	,2
Lesión traumática del riñón	1	,2
Mal uso intencional de producto	1	,2
Malestar general	6	1,1
Mareo	6	1,1
Mialgia	6	1,1
Mielitis transversa	1	,2
Miringitis bullosa	1	,2
Molestias en la boca	1	,2
Muerte	3	,5
Muerte cardíaca súbita	1	,2
Náuseas	7	1,3
Neumonía	2	,4
Neumonía por legionella	1	,2
Neuritis óptica	1	,2
Neutropenia	3	,5
Nivel de conciencia disminuido	1	,2
Nivel de protrombina disminuido	1	,2
Pancitopenia	3	,5
Pancreatitis	1	,2

Pancreatitis aguda	2	,4
Parada cardiaca	1	,2
Parálisis del nervio VII	2	,4
Paranoia	1	,2
Penfigoide	1	,2
Pérdida de fuerza muscular	1	,2
Peritonitis bacteriana	2	,4
Pesadilla	2	,4
Peso disminuido	1	,2
Pirexia	6	1,1
Poliuria	1	,2
Proporción normalizada internacional disminuida	1	,2
Prueba del virus de la hepatitis C positiva	1	,2
Prurito	9	1,6
Prurito generalizado	3	,5
Prurito oral	1	,2
Psoriasis eritrodérmica	1	,2
Púrpura	2	,4
Queilitis	2	,4
Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos	1	,2
Reacción de fotosensibilidad	3	,5
Retinopatía	2	,4
Rubefacción	2	,4
Sensación de ahogo	1	,2
Sepsis	4	,7
Sepsis estafilocócica	1	,2
Sequedad de mucosa	1	,2
Shock hipovolémico	3	,5
Shock séptico	1	,2
Síncope	1	,2
Síndrome coronario agudo	2	,4
Síndrome de Guillain-Barré	1	,2
Síndrome hepatorenal	1	,2
Síndrome nefrótico	1	,2
Síndrome tipo lupus	1	,2
Sobredosificación	1	,2
Somnolencia	3	,5
Sordera	1	,2
Suceso no evaluable	1	,2
Sueños anormales	1	,2
Suicidio consumado	1	,2
Taquiarritmia supraventricular	1	,2
Tos	6	1,1
Toxicidad cutánea	1	,2
Transaminasas disminuidas	1	,2
Transaminasas elevadas	2	,4
Trastorno bipolar	1	,2
Trastorno cardiovascular	1	,2

Trastorno hepático	1	,2
Trastorno psicótico	2	,4
Tratamiento fallido	8	1,4
Trombocitopenia	10	1,8
Trombosis de vena retiniana	1	,2
Tuberculosis diseminada	1	,2
Úlcera	1	,2
Úlcera aftosa	1	,2
Úlcera de la piel	1	,2
Ulceración de la boca	1	,2
Urosepsis	1	,2
Urticaria	1	,2
Varices gástricas	1	,2
Vasculitis por hipersensibilidad	1	,2
Visión borrosa	1	,2
Vómitos	6	1,1
<b>Total</b>	<b>560</b>	<b>100,0</b>