

medicamento está involucrado. Con una cronología plausible, en una malformación de frecuencia baja en la población general y con un patrón malformativo específico.

O bien,

- Los estudios en humanos sugieren un incremento de la frecuencia media de malformaciones o bien de un tipo específico de malformación. En este caso es importante la metodología del estudio para interpretar el resultado.

*Se ha demostrado un efecto malformativo:*

- Si existen pruebas claras de que el medicamento produce un incremento de las malformaciones. Generalmente esto requiere tiempo, el necesario para confirmar la señal.
- Si sólo se dispone de casos notificados, sin una confirmación posterior mediante un estudio, expertos en el área realizarán una evaluación científica previa a que se realice la evaluación del riesgo del medicamento.

#### **Evaluación de la toxicidad fetal y/o neonatal**

Se utiliza una aproximación similar a la evaluación del riesgo malformativo con la información disponible de exposiciones durante el segundo, tercer trimestre y periodo parto.

Sin embargo no hay información de la incidencia en población general de muchos de los problemas neonatales, por lo que se necesitará información de un grupo control para establecer el posible incremento de riesgo. Si la información disponible sólo procede

de casos comunicados, ésta debería ser convincente (mecanismo de acción, patrón toxicológico, plausibilidad cronológica...).

Tal y como es percibido por algunos profesionales sanitarios<sup>4</sup>, las autoridades reguladoras son precavidas. En la tabla 1 se resume el proceso de integración de la información clínica y no clínica, las conclusiones en cuanto al nivel de incertidumbre del riesgo y las recomendaciones de la guía en cuanto a qué tipo de restricciones se debe recomendar en cada nivel de incertidumbre del riesgo. Clasifican las pruebas que conducen a esas conclusiones en cuatro grados de calidad, del muy bajo al alto y consideran que la falta de estudios no clínicos equivale a efecto demostrado ("Tabla 1). La información clínica de alta calidad se considera de mayor relevancia que la información no clínica a la hora de tomar decisiones.

#### **Contraindicación**

No se va a profundizar en las diferencias legales que implica utilizar un medicamento en una condición para la que está contraindicado o utilizarlo en una condición para la que no está recomendado. La guía recoge los argumentos que deben utilizarse para adoptar la decisión de contraindicar el uso del medicamento durante el embarazo. Para esta decisión, además del nivel de incertidumbre en el riesgo malformativo/fetotóxico, se debe tener en cuenta si el tratamiento con ese medicamento es evitable o si se puede posponer. Sólo se contraindica el uso

#### **Bibliografía**

1. Ficha técnica española, disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/>
2. Información para el paciente Lucentis® (Ranibizumab). Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) julio 2015. En <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=verAnexo&CDoliId=255>
3. Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling. London, 24 July 2008 EMEA/CHMP/203927/2005
4. Alijotas-Reiga J. Tratamiento de las gestantes con enfermedades reumáticas o autoinmunitarias sistémicas con fármacos inmunodepresores y biológicos. Med Clin (Barc). 2016;147(8):352-360.

de un medicamento durante el embarazo si hay experiencia suficiente en humanos, el riesgo está demostrado y el tratamiento es evitable o se puede posponer. Por tanto, es inusual que un medicamento se autorice con una contraindicación de uso durante el embarazo, ya que no se suele disponer de la información de exposiciones durante el embarazo en humanos o son insuficientes. Por este motivo, es habitual planificar, en el momento de la autorización del medicamento y dentro del Plan de Gestión de Riesgos del Medicamento, cómo se va a realizar la vigilancia del posible efecto sobre la reproducción, si se prevé que el medicamento va a ser utilizado por personas en edad fértil.

## **Noticias sobre seguridad de medicamentos**

# 3

### **Idelalisib (▼ Zydlig®): Conclusiones de la reevaluación europea de su balance beneficio-riesgo**

Una vez finalizada la evaluación de los ensayos clínicos que mostraban un aumento de mortalidad por infecciones graves en pacientes tratados con idelalisib, se ha concluido que las indicaciones hasta ahora autorizadas se mantienen, pero el uso como tratamiento de primera línea en pacientes de LLC portadores de delección en 17p o mutación de TP53 se limita a aquellos en los que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica disponible.

### **Nitrofurantoína (Furantoína®): nuevas restricciones de uso**

El uso de nitrofurantoína en tratamientos prolongados (continuos o

intermitentes), se ha asociado a la aparición de reacciones adversas graves, incluyendo alteraciones hepáticas y respiratorias.

Por ello, la AEMPS ha decidido restringir la indicación de nitrofurantoína exclusivamente al tratamiento de la cistitis aguda, durante un periodo de tiempo máximo de 7 días.

### **Riociguat (▼ Adempas®): contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática asociada con neumonías intersticiales idiopáticas (HP-NII)**

Los resultados preliminares de un estudio que evaluaba la eficacia y seguridad de riociguat en pacientes con HP-NII sintomática mostraron un incremento del riesgo de

mortalidad y acontecimientos adversos graves.

A raíz de estos resultados, se contraindica el uso de riociguat en pacientes HP-NII.

### **Trimetazidina: indicada exclusivamente para el tratamiento sintomático de la angina de pecho**

Trimetazidina se encuentra indicada exclusivamente como terapia adicional para el tratamiento sintomático de pacientes adultos con angina de pecho estable que no están adecuadamente controlados o no toleran terapias antianginosas de primera línea.

### **Posaconazol (Noxafil®): comprimidos y suspensión oral no son intercambiables sin ajuste de**

**dosis**

Se han notificado casos de errores de medicación debido al intercambio entre estas presentaciones orales sin ajuste previo de la dosis.

Se recomienda que los médicos especifiquen el tipo de formulación oral, dosis y frecuencia de administración de posaconazol adecuada a cada paciente y que los farmacéuticos presten especial atención a la dispensación de la forma farmacéutica especificada. Así mismo, se recomienda advertir a los pacientes acerca de estos riesgos.

**Talidomida (Thalidomide Celgene®): riesgo de reactivación viral e hipertensión pulmonar**

Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con talidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (VHB).

Adicionalmente, en pacientes tratados con talidomida, se han notificado casos de hipertensión pulmonar, algunos de ellos mortales.

**Canagliflozina (▼Invokana® y ▼Vokanamet®): posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores.**

En un ensayo clínico, actualmente en marcha, se ha observado un aumento de las amputaciones no traumáticas en los miembros inferiores (MMII) en el grupo de pacientes en tratamiento con canagliflozina.

Si bien es conocido el riesgo de amputación de MMII en los pacientes con diabetes, se ha iniciado una revisión europea.

Como medidas de prevención mientras finaliza la evaluación en curso, se recomienda a los profesionales sanitarios:

• Vigilar la aparición de signos y síntomas provocados por la depleción de agua y sales corporales en pacientes en tratamiento con canagliflozina, en particular en aquellos que

presenten factores de riesgo para amputación, iniciando tratamiento precoz de los problemas clínicos que surjan en los pies.

• Considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con canagliflozina en caso de aparición de complicaciones importantes en los miembros inferiores, al menos hasta que tales complicaciones se hayan resuelto.

**Dobesilato de calcio (Doxium Fuerte®): recordatorio de las condiciones de uso autorizadas.**

El laboratorio titular de Doxium Fuerte, ha realizado una revisión de las prescripciones de dobesilato de calcio en España, y ha detectado una proporción elevada de uso fuera de indicación. Por ello ha enviado una carta para recordar a todos los potenciales prescriptores que deben respetarse las condiciones autorizadas, siendo la retinopatía diabética no proliferativa la única indicación autorizada.

**Inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl: riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B**

Bosutinib (▼Bosulif®), dasatinib (Sprycel®), imatinib (▼Glivec®), nilotinib (Tasigna®), y ponatinib (▼Iclusig®) son inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl.

Se han producido casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en portadores crónicos, que habían recibido tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (ITKs) Bcr-Abl.

Con objeto de minimizar dicho riesgo se recomienda realizar una serología de anticuerpos VHB a todos los pacientes que inicien tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl.

**Metotrexato Wyeth® 2,5mg: modificación del envase para evitar errores de medicación**

Se han notificado casos graves de sobredosis en pacientes por confusión de la pauta de dosificación de

metotrexato, consistentes en una toma de dosis diaria en vez de semanal.

Para evitar estos errores de medicación se ha modificado el formato de Metotrexato Wyeth 2,5mg, sustituyendo el frasco de 50 comprimidos por un envase con sólo 24 comprimidos. Asimismo se ha mejorado la información de su ficha técnica y prospecto.

**Pomalidomida (▼Imnovid®): riesgo de reactivación de la hepatitis B asociado a su uso.**

Se han notificado casos clínicos de reactivación vírica de hepatitis B en pacientes en tratamiento con pomalidomida en combinación con dexametasona.

Se recomienda determinar en todos los pacientes el estado de la infección por el virus de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con pomalidomida.

**Vismodegib (▼Erivedge®): efectos teratogénos y programa de prevención de embarazo**

Vismodegib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer basocelular metastásico sintomático o localmente avanzado y no candidatos para cirugía o radioterapia.

Vismodegib no puede utilizarse durante el embarazo debido a que puede provocar la muerte embriofetal o malformaciones congénitas graves.

Las principales medidas recogidas en el plan de prevención de embarazo se refieren a la necesidad de realizar a todas las pacientes en edad fértil una prueba de embarazo dentro de los 7 días anteriores al comienzo del tratamiento y mensualmente durante el mismo. Asimismo, las pacientes deben adoptar unas medidas anticonceptivas adecuadas mientras reciban el tratamiento y durante los 24 meses posteriores al fin de la administración. En cuanto a los varones que estén tomando vismodegib deben utilizar preservativos siempre que vayan a tener relaciones sexuales y continuar en los 2 meses posteriores a la administración de la última dosis.

**Las notas informativas completas están disponibles en:**

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm> y en

<http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/home.htm>

[http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas\\_segProfSani.htm](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm)

**Puede suscribirse a la información de seguridad en:**

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/> o en <https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

# RAM

## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### Reacciones que deben ser notificadas

- **Medicamentos sujetos a seguimiento adicional, identificados con el triángulo negro, todas las reacciones adversas.**
  
- **Para todos los medicamentos**
  - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, hospitalización o prolongación de ésta, y cualquier otra reacción médicamente importante.
  
  - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
  
  - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.



BOLETÍN INFORMATIVO  
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA  
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

Dirigir la correspondencia a  
**Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid**  
**Área de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios**  
**Sudir. Gral. de Inspección y Ordenación Farmacéutica**  
**Dir. Gral. de Inspección y Ordenación**  
C/ Espronceda, 24 - 4ª Planta - 28003 MADRID - Tfno. 91 370 2809/17 - Fax 91 335 2560  
Correo Electrónico: [cfv.cm@salud.madrid.org](mailto:cfv.cm@salud.madrid.org)  
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>  
Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7812 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)  
Dep Legal M-17811-1993

**Suscripción gratuita en:**

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en:

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

**Notificación electrónica en <https://www.notificaram.es/TipoNoti.aspx?com=13>**

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

