

crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas. La tasa anual de incidencia estimada en el área de Tarrasa es de 0 a 22 casos por 10.000 personas expuestas³. Los datos sugieren que en la enteropatía por olmesartán hay una alteración de la inmunidad celular y que podría haber factores predisponentes^{3,4}.

El siguiente subgrupo químico con el que se notifican casos de colitis y de mala absorción son los medicamentos inhibidores del factor de necrosis tisular. La deficiencia relativa de factor de necrosis tisular

puede desencadenar procesos autoinmunes. En los casos de colitis no infecciosa o mala absorción notificados con infliximab, en 6 la indicación no era enfermedad inflamatoria intestinal, en el resto esa era la indicación. En el caso de adalimumab en 18 casos la indicación era enfermedad inflamatoria intestinal y no lo era en ninguno de los casos notificados con etanercept.

Las colitis no infecciosas por antineoplásicos anticuerpos monoclonales son de mecanismo inmunológico, están recogidas en las fichas técnicas de estos medicamentos, pueden poner en peligro la vida del paciente, requieren dosis altas de corticoides y al igual que en la enteropatía por olmesartán puede estar afectado también el estómago o el intestino delgado, además del colon. Es la reacción adversa responsable de la mayor proporción de mortalidad por el tratamiento⁵. Estos medicamentos se han autorizado con información adicional de seguridad destinada a los médicos que los prescriben y a los pacientes que los van a utilizar, para minimizar en la medida de lo posible estos efectos adversos⁶

Bibliografía

1. Fernández-Bañares, F et al. Diarrea crónica: definición, clasificación y diagnóstico. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(8):535-559
2. Philip N.A. et al. Spectrum of drug-induced chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2017; 21(2):111-117
3. Esteve M et al., Potential coeliac disease markers and autoimmunity in olmesartan induced enteropathy: A population-based study. *Digestive and Liver Disease* 2016; 48: 154-161
4. Marietta EV et al. Immunopathogenesis of Olmesartan-Associated Enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(0): 1303-1314
5. Zhang S et al. Risk of treatment-related mortality in cancer patients treated with ipilimumab: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017;83:71-79
6. YERVOY Material para profesionales sanitarios. Información de Seguridad en <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=verAnexo&CDolId=650> (consultado el 29/9/2017)

3

Noticias sobre seguridad de medicamentos

▼ Upravi (selexipag): **contraindicado el uso concomitante con inhibidores potentes de citocromo P450 2C8 (p.ej. gemfibrozilo)**

Upravi está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos en clase funcional (CF) II-III de la OMS. En un reciente estudio farmacocinético se analizó la interacción de selexipag con inhibidores potentes del CYP2C8 (gemfibrozilo), observándose que la exposición de selexipag y de su metabolito activo aumentaron 2 y 11 veces respectivamente, comparado con la administración de selexipag sin gemfibrozilo. Esta interacción farmacológica, tuvo como resultado un incremento de la aparición de reacciones adversas

notificadas (20/20 [100% de los sujetos]) frente a las notificadas tras la administración únicamente de selexipag (15/20 [75.0% de los sujetos]).

En base a ello se ha contraindicado el uso concomitante de selexipag e inhibidores potentes del CYP2C8 (p.ej., gemfibrozilo), y se ha recomendado un ajuste de dosis y evaluación del tratamiento si se administra junto con un inhibidor moderado del CYP2C8

Metilprednisolona inyectable con lactosa de origen bovino como excipiente (Solu-Moderín 40 mg): no administrar a pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca.

El Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC) ha

finalizado la revisión sobre el uso de medicamentos de administración parenteral con metilprednisolona, que contienen lactosa de origen bovino como excipiente, para el tratamiento de procesos alérgicos agudos.

La evaluación se inició tras haberse notificado 35 casos de reacciones alérgicas (la mayor parte de ellas graves) en pacientes a los que se les había administrado por vía parenteral, intramuscular o intravenosa, preparados de metilprednisolona con lactosa bovina como excipiente, para el tratamiento de cuadros alérgicos agudos.

Se concluyó que las reacciones alérgicas se producían debido a la potencial presencia de trazas de proteínas de la leche de vaca

en la lactosa de origen bovino que se utiliza como excipiente, siendo difícil determinar si los síntomas que el paciente está sufriendo se deben a una nueva reacción alérgica causada por la metilprednisolona que contiene lactosa de origen bovino o a un empeoramiento de la condición alérgica original que condujo a su administración. Esta circunstancia podría incluso conducir a que se administren dosis adicionales de metilprednisolona con lactosa, lo cual empeoraría aún más el estado clínico del paciente.

En base a ello, la AEMPS ha recomendado:

- Para evitar que puedan producirse reacciones adversas graves en pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca que son tratados con Solu-Moderín 40 mg (metilprednisolona parenteral formulada con lactosa bovina como excipiente), se va a proceder a su reformulación, eliminando de su composición el citado excipiente.
- Mientras no se disponga de las nuevas formulaciones, este medicamento no debe administrarse en pacientes con antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca.
- Si, tras administrarse Solu-Moderín 40 mg, el paciente experimenta un empeoramiento de los síntomas o aparecen nuevos síntomas alérgicos deberá suspenderse inmediatamente su administración.

Agentes de contraste con gadolinio y riesgo de formación de depósitos cerebrales: actualización de la información

Como continuación de la nota informativa MUH (FV), 2/2017, la AEMPS informó sobre la actualización de las recomendaciones tras la reexaminación de la información sobre este asunto llevada a cabo

por el PRAC.

En dicha nota se indicaba que la administración de agentes de contraste con gadolinio puede provocar la formación de depósitos cerebrales de gadolinio. Se determinó que el beneficio de la administración intravenosa de los siguientes agentes de contraste lineales no supera a sus riesgos: ácido gadobénico, gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida y recomendó su suspensión de comercialización. El balance beneficio-riesgo se consideró favorable para gadobutrol, ácido gadotérico y gadoteridol. Para el ácido gadoxético y el ácido gadopentético de administración intraarticular se recomendó utilizar la menor dosis posible y sólo en caso que otras pruebas diagnósticas no se consideren adecuadas.

Tras el reexamen de los datos disponibles, se ha considerado, que tanto el ácido gadobénico (Multihance) como el ácido gadoxético (Primovist), tienen utilidad específica para la visualización de imágenes hepáticas. Por lo tanto, el PRAC ha recomendado en julio de 2017 que el ácido gadobénico (Multihance) se mantenga autorizado exclusivamente para la visualización de imágenes hepáticas.

▼ Monoferro (hierro-isomaltósido): no iniciar nuevos tratamientos debido al riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad

La administración de medicamentos con hierro para administración intravenosa puede asociarse a la aparición de reacciones de hipersensibilidad.

Recientemente el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) ha identificado 108 casos notificados de reacciones anafilácticas graves

o de situaciones clínicas graves relacionadas con anafilaxia/shock anafiláctico, asociados a la administración de alguno de los preparados de hierro intravenoso. De esas 108 notificaciones, 44 notificaciones de sospechas de reacciones graves de hipersensibilidad estaban asociadas a la administración de hierro-isomaltósido (Monoferro).

Actualmente se están analizando pormenorizadamente todos los datos disponibles, y como medida de precaución la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que no inicien ningún nuevo tratamiento con hierro-isomaltósido (Monoferro).

Ibrutinib (▼ Imbruvica): riesgo de reactivación de hepatitis B

Una revisión de datos procedentes de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización del medicamento ha identificado casos de reactivación del VHB en pacientes tratados con ibrutinib.

En los casos analizados el tiempo transcurrido hasta el inicio de la reactivación de la hepatitis B fue variable, ibrutinib fue discontinuado o interrumpido en la mayoría de las ocasiones y de manera general, los pacientes fueron tratados frente al VHB de acuerdo con los protocolos de tratamiento/actuación locales, y como resultado de ello, se produjo una reducción de la carga viral del VHB. Algunos de los pacientes presentaban una historia documentada de hepatitis B y en otros casos, el estado de la serología basal para este virus no fue notificado.

En base a ello, se recomienda la realización de pruebas serológicas para el VHB a todos los pacientes candidatos a recibir tratamiento con Imbruvica y en aquellos pacientes con serología positiva para VHB la monitorización y el tratamiento de acuerdo a los protocolos establecidos con el fin de tratar de prevenir la reactivación del VHB.

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

Puede suscribirse a la información de seguridad en:

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