

Índice

1. Señales identificadas a partir de las notificaciones realizadas en Madrid
2. Tu notificación puede lanzar una SEÑAL
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

¡NUEVO!



Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es>

Suscripción gratuita en:

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

o en

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

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo, Amparo Gil López-Oliva,
Carmen Ibáñez Ruiz

Señales identificadas a partir de las notificaciones realizadas en Madrid

1

Una señal es una hipótesis de una nueva asociación causal o de un nuevo aspecto de una asociación conocida entre la administración de un medicamento y un acontecimiento adverso, generada a partir de información procedente de una o más fuentes, observacionales y experimentales, que se piensa que tiene una probabilidad suficiente como para justificar una actividad de evaluación¹.

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) sigue siendo la fuente de información que más frecuentemente identifica señales en farmacovigilancia². Este artículo revisa los procedimientos necesarios para llegar a la evaluación de las señales y el papel de los profesionales sanitarios de Madrid dentro de este proceso.

El proceso de gestión de señales en Europa está coordinado, participan todos los estados miembros y la evaluación se realiza siempre en el Comité de Farmacovigilancia Europeo (PRAC). El PRAC evalúa señales que

previamente han sido validadas, pero antes del proceso de validación es necesario que se identifique la señal. Es en esta fase inicial en la que participan los Centros del Sistema Español de Farmacovigilancia y su fuente de información es la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (Figura 1).

Una señal podría ser, por ejemplo, que un medicamento puede producir hepatitis, si previamente esto no aparece descrito en su ficha técnica ni en su prospecto. También sería una señal una interacción con relevancia clínica, cuando se conoce la interacción farmacocinética de los dos medicamentos pero en su ficha técnica se recoge que no tiene relevancia clínica. El Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia será el que valide cualquiera de estas señales si la identificación ha sido realizada en un Centro de Farmacovigilancia a partir de las notificaciones recogidas en la base de farmacovigilancia española FEDRA.

Figura 1. Proceso de gestión de señales identificadas a partir de notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidas en el SEFV³



SEFV-H: Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso en humanos. PRAC: Comité de Farmacovigilancia Europeo

Uno de los primeros aspectos a evaluar es si se trata de una reacción adversa que se desconoce que produce ese medicamento, si es o no desconocida para su grupo terapéutico o medicamentos con acciones farmacológicas similares, si no es conocida pero ya está identificada como un posible riesgo o si es conocida pero no con esa gravedad o con esa frecuencia. La evaluación será diferente en cada supuesto.

Pero en todos ellos, el número de casos notificados será determinante. En general cuanto mayor es la **calidad de la información** de cada notificación (tiempos de la reacción, tiempos de los tratamientos, indicaciones, medicaciones concomitantes, desenlace...etc) menor es el número de casos necesarios para validar la señal (Figura 2) y eso mismo determinará después que el PRAC la confirme.

La pregunta es cómo se preseleccionan las asociaciones fármaco-acontecimiento adverso que tienen alta probabilidad de ser una señal entre las miles que se reciben al año. En las grandes bases de datos de farmacovigilancia como la europea EudraVigilance o la del Centro Colaborador de la OMS VigiBase, a las que se transmiten diariamente cientos de casos, se analizan las asociaciones de términos de reacción adversa y medicamentos que aparecen en un número desproporcionadamente alto respecto a la composición de la base. Sin embargo, en bases más pequeñas, en las que aún se evalúan de forma individual un porcentaje elevado de notificaciones y se pueden predefinir los acontecimientos adversos, los métodos

Figura 2. Evaluación durante la validación de una señal de una RA-medicamento

CONOCIMIENTO
Si está presente en la información pública (FT y prospecto) Si está adecuadamente recogida, en cuanto a descripción clínica, frecuencia, gravedad o factores de riesgo Si está evaluada en el Plan de Gestión de Riesgos, en un informe periódico de seguridad o por el PRAC
SOLIDEZ
Número de casos (excluyendo duplicados) Número de casos consistentes (latencia coherente, retirada positiva, reexposición positiva, causas alternativas excluidas, pruebas de apoyo a la causalidad) Número de casos en el contexto del número de pacientes expuestos Número de casos con reacciones relacionadas (complicaciones o diferentes estadios) Coherencia entre los casos: En latencia de inicio, en la presentación clínica Calidad de la información y su documentación Si existen definiciones oficiales, cuántos casos las cumplen Relación con la dosis Posible mecanismo en función de la farmacología y de la fisiopatología de la reacción Desproporción de notificación
RELEVANCIA
Intensidad y gravedad de la reacción Desenlace, letalidad y resolución Duración, incidencia y tratamiento Si ocurre en el contexto de una interacción farmacológica Si ocurre en población vulnerable (embarazadas, niños, ancianos) o en pacientes con factores de riesgo preexistentes Si ocurre en situaciones especiales de utilización, sobredosis, abuso, errores de medicación
REPRODUCIBILIDAD
Ensayos Clínicos Casos similares en la literatura, incluidos casos con medicamentos del mismo grupo terapéutico Información epidemiológica de la reacción y de la enfermedad de base Hallazgos experimentales sean o no clínicos Información en bases de farmacovigilancia con más notificaciones: EudraVigilance y VigiBase Información de bases de datos sanitarias, con información de las características de los pacientes expuestos y patrones de utilización

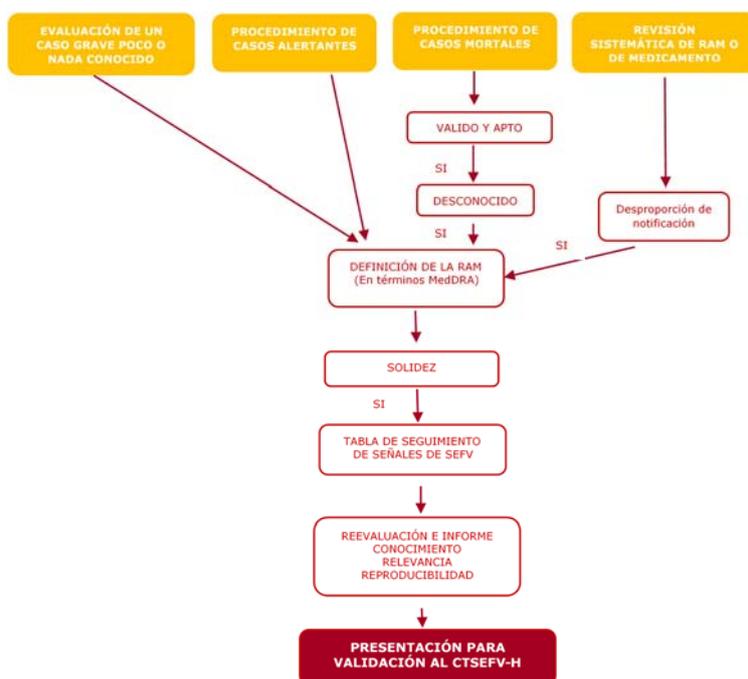
de desproporción de notificación no necesariamente son el desencadenante de la señal. Por ejemplo, un cuadro de hepatitis puede estar definido en la base con múltiples términos, lo que disminuye la sensibilidad de los métodos de desproporción, a no ser que se utilicen términos agrupados o consultas estandarizadas. Sin embargo, si se parte de un caso concreto, desde el principio del proceso se pueden identificar los términos que definen el

problema de salud que estamos analizando. De igual forma se puede elegir la estrategia de **análisis de desproporción de notificación** específico para cada población. Si se trata de un problema con un medicamento que sólo se utiliza en mujeres o que sólo se utiliza en población pediátrica el análisis más eficiente será el que restringe la población de referencia.

Para sistematizar el proceso de identificar señales, en el SEFV-H se ha creado la figura de **caso alertante**, que sería aquél que contiene una sospecha de reacción adversa a un medicamento que ha sido evaluada como desconocida y grave y no contiene información de una causa alternativa más probable o, si el medicamento está en seguimiento adicional, si es poco o nada conocida aunque no se haya considerado grave. Todos los meses se revisan estas asociaciones fármaco-acontecimiento adverso para evaluar si la información disponible podría constituir una señal y del procedimiento se encarga el Centro de Farmacovigilancia que ha recibido el caso alertante (Figura 3).

El procedimiento de casos alertantes está implementado en la nueva base FEDRA3 desde enero de 2019, ya que es un procedimiento que ha demostrado una buena relación con la capacidad de identificar señales en el SEFV. En Madrid, por ejemplo, la proporción de casos alertantes que se reciben, del total de casos alertantes que se reciben en España, se relaciona con la proporción de señales que se

Figura 3. Procedimiento de generación de señales en el CFV de Madrid



CTSEFV-H: Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano

presentan en el Comité Técnico del SEFV, respecto al total de señales presentadas para su validación (Figura 4).

Desde noviembre de 2017 los casos que los ciudadanos o los profesionales sanitarios comunican a las compañías farmacéuticas que son titulares de la autorización de comercialización de un medicamento entran en FEDRA directamente desde EudraVigilance, independientemente de que sean graves o no graves o casos notificados previamente. No se realiza una evaluación individual de cada caso antes de entrar en FEDRA, como sí se hacía antes de noviembre de 2017. Por este motivo mensualmente se revisan todos los casos mortales, dentro del procedimiento de generación de señales del SEFV (Figura 3).

Los casos alertantes y los mortales son procedimientos comunes a todos los Centros de Farmacovigilancia, a estos procedimientos, en Madrid añadimos 2 procedimientos. El primero se parece al de casos alertantes del SEFV aunque incluye los casos graves poco conocidos. El segundo no se realiza de forma sistemática, sino que se hace como resultado de consultas que se reciben en el Centro o de revisiones realizadas para artículos del Boletín RAM. También es frecuente, cuando se evalúa una posible señal con un medicamento, que se analice con qué otros medicamentos se notifica esa RAM. Tanto en la revisión sistemática de medicamentos como en la revisión sistemática de una RAM concreta, el método de identificación de señales es matemático, el de desproporción de notificación (Figura 3).

La misma señal puede ser identificada desde más de un Centro de

Farmacovigilancia, en más de un país europeo, por notificación espontánea y por estudios epidemiológicos. Para hacer más eficiente el procedimiento de generación de señales, se comparte la información desde que se inicia hasta su desenlace final. No es infrecuente que se identifique en España una señal cuando ya la ha identificado el Estado miembro responsable del medicamento o ya ha iniciado su evaluación en el PRAC.

A continuación se recogen algunas de las señales presentadas desde el Centro de Madrid desde 2013, por tanto iniciado el procedimiento por haber recibido una de las notificaciones que conforman la evaluación de la señal. Se han seleccionado señales que dieron lugar a cambios en la ficha técnica y prospecto o a emitir notas informativas desde la AEMPS

Nueva información:

Cambios en la Ficha técnica y en Prospecto apartado 4.8

- Duodopa® (levodopa/carbidopa): Deficiencia de vitamina B12 Polineuropatía con frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- Inzitan® (dexametasona, lidocaína, tiamina, cianocobalamina): Hipo con frecuencia desconocida SUSPENDIDO (29/12/2017)
- Celestone Cronodose® (betametasona): Hipo
- Gardasil® (vacuna del papiloma humano): Encefalomielitis aguda diseminada*. Acontecimientos adversos post-comercialización (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Vildagliptina: Lesiones de la piel exfoliativas y bullosas, incluido el penfigoide buloso con frecuencia no conocida

Cambios en advertencias y precauciones 4.4

- Cosentyx® (secukinumab): Enfermedad inflamatoria intestinal. Se han notificado nuevos casos o exacerbaciones de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Se debe tener precaución cuando se prescriba Cosentyx® a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Los pacientes se deben vigilar estrechamente

Información reforzada:

Cambios en apartado 2 Composición y apartado 4.3 Contraindicaciones

- Ferplex® Lactoferrina® y Ferrocur. Composición: Cada vial de 15 ml de solución oral contiene: Hierro proteínsuccinilato 800 mg (contiene proteína de la leche) Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a las proteínas de la leche ya que contiene caseína y pueden producirse reacciones alérgicas.

Nota informativa

- Vitamina D: Casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría

De las 18 señales presentadas por el Centro de Farmacovigilancia de Madrid desde 2013 cinco aún están en seguimiento, pendientes de que se realice o no un estudio, de los resultados de estudios ya en marcha o de los informes periódicos de seguridad posteriores a la validación de la señal.

Figura 4. Relación entre los casos alertantes recibidos en el Centro de Farmacovigilancia de Madrid y las señales presentadas dentro del SEFV-H



Bibliografía

1. Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012. Art 19 (1)
2. Farças A. New safety signals assessed by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee at EU level in 2014–2017. Expert Review of Clinical Pharmacology 2018; 11(10):1045–1051
3. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1) en https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf

Tu notificación puede lanzar una SEÑAL

Los programas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos animan a notificar a los profesionales sanitarios (y desde 2013 también a los ciudadanos) remarcando que **cualquier notificación**, aunque a veces no lo parezca, **puede ser la que desencadene una señal**. Como comentábamos en el anterior artículo, una señal puede ser un nuevo aspecto de una asociación conocida entre la administración de un medicamento y un acontecimiento adverso, que se considere que justifica una actividad de evaluación, como es el caso que vamos a describir a continuación, partiendo de notificaciones espontáneas procedentes de profesionales sanitarios de Madrid.

En mayo de 2017 se recibe una notificación en el Centro de Farmacovigilancia procedente del programa de errores de medicación de la Comunidad de Madrid en la que se cuenta que un paciente de 46 años al que se había prescrito **calcifediol**, en un informe de Urgencias escrito a mano, acude a revisión y se objetiva en la analítica una creatinina sérica de 1,5 mg/dl (previa de 0,93). Al preguntar por la medicación el paciente indica que cumple con la toma de una ampolla diaria de calcifediol. Se suspende la medicación. Unos días después acude a urgencias con dolor lumbar y se solicita una ecografía renal, dónde se informa de un cálculo renal. El episodio se resuelve y se modifica la prescripción de calcifediol, pautándose en gotas, a diario.

En la ficha técnica¹ de los medicamentos que contienen calcifediol se recoge que los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, y suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía, dentro de estas manifestaciones están la nefrocalcinosis y el deterioro de la función renal.

Las ampollas de calcifediol que tomó el paciente diariamente contienen 16.000 UI (0,266 mg) y generalmente **son de administración mensual**. Todos los medicamentos que contienen calcifediol en España son de una misma marca comercial

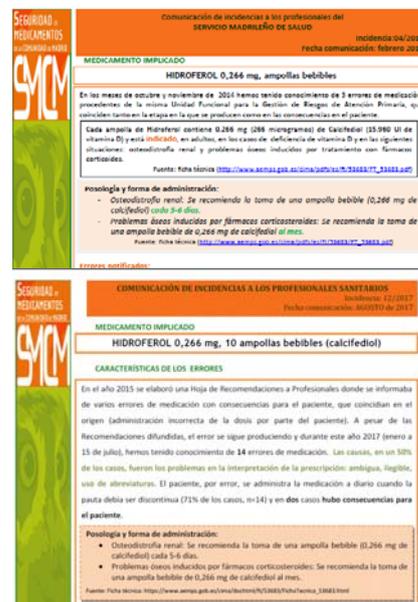
HIDROFEROL® con 4 presentaciones diferentes, **sólo una de ellas, las gotas, son para administración diaria** (Tabla 1).

En la Comunidad de Madrid ya se había emitido en abril de 2015 una hoja de recomendaciones a los profesionales sanitarios del SERMAS informando de este posible problema, a raíz de varios casos en los que los pacientes habían tomado por error Hidroferol 0,266 mg en ampollas diariamente, y en Agosto de 2017 se emitió otra comunicación de incidencias a los profesionales sanitarios del SERMAS al seguirse comunicando el error (Figura 1).

A pesar de ello, en el Centro de Farmacovigilancia de Madrid se siguieron recibiendo notificaciones de hipercalcemia relacionadas con la toma de dosis incorrectas de calcifediol (4 casos en 2018), por lo que se decidió que, pese a tratarse de reacciones recogidas en la ficha técnica¹ y de un problema conocido con casos notificados al SEFV ya antes de 2013², merecía la pena evaluar la señal y llevarla al Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia (CTSEFV).

En la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA) hasta el 15/1/2019 había 142 notificaciones espontáneas en las que figuraba como sospechoso el calcifediol. Se revisaron aquellas en las que se comunicaba alguna reacción adversa codificada como *Hipercalcemia* (PT) n=38, *Hipervitaminosis D* (PT) n=12, *Vitamina D aumentada* (PT) n=1, o incluida en el término de alto nivel *Insuficiencia y deterioro renales* (HLT) n=14 o en el término

Figura 1.-Comunicaciones sobre HIDROFEROL® a los profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid



agrupado de alto nivel *Errores de medicación y otros errores y problemas relativos al uso de productos* (HLGT) n=24, identificándose 53 casos en total pues las notificaciones frecuentemente contenían más de uno de los términos analizados. En 35 de los 53 casos se había producido un error de medicación, bien codificado como tal, bien recogido en la revisión de narrativo y dosis, que se realizó de todas las notificaciones. No se había producido ningún tipo de error de medicación en 4 casos y en 14 no había información suficiente para poder evaluar si había existido o no algún

Tabla 1. Medicamentos comercializados en España que contienen calcifediol

NOMBRE	PRESENTACIÓN	CONTENIDO	FRECUENCIA HABITUAL DE ADMINISTRACIÓN
Hidroferol choque 3 mg solución oral	1 ampolla bebible de 1,5 ml	180.000 UI	Dosis única Medir niveles de vitamina D antes de la siguiente dosis
Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución	frasco 10 ml y frasco 20 ml	1 gota = 400 UI	Administración diaria
Hidroferol 0,266 mg capsulas blandas	5 cápsulas y 10 cápsulas	1 cápsula = 16.000 UI	Administración mensual Osteodistrofia renal: semanal o quincenal
Hidroferol 0,266 mg solución oral	10 ampollas bebibles de 1,5 ml	1 ampolla = 16.000 UI	Frecuencia habitual no especificada como tal en FT Problemas óseos inducidos por corticosteroides: mensual. Osteodistrofia renal: cada 5-6 días.

error. Un caso recogía dificultad para abrir la ampolla con lesión del paciente, en 34 casos las dosis recibidas eran superiores a las que se deberían haber utilizado. Por tanto, el 25% de todas las notificaciones recibidas con calcifediol se relacionaban con errores de medicación (35/142); si nos ceñimos a los términos analizados referidos más arriba (relacionados con hipercalcemia/hipervitaminosis) los errores suponen más del 50%, sin que su número haya ido disminuyendo a lo largo del tiempo (Figura 2).

De los casos relacionados con errores de medicación, 24 son mujeres (68%), el sexo es desconocido en un paciente. El rango de edad es de 45 a 94 años, con una mediana de 77 años. La edad es desconocida en 4. En la Tabla 2 se pueden ver la dosis que recibieron los pacientes. En 24 (45%) se notifica la administración diaria de Hidroferol 0.266 mg, en cápsulas o ampollas, cuya administración salvo excepciones se recomienda que sea mensual. En 3 de los casos en que se administra con una frecuencia inferior a 24 horas se debe a un error informático al realizar la prescripción, en el caso que figura como administración cada 15 horas se trataba de una prescripción manual en la que el paciente entendió cada 15 horas en vez de cada 15 días. Los casos de hipercalcemia con Hidroferol Choque 3 mg son pocos (5), posiblemente reflejo de la baja prescripción de esta presentación, en todos ellos se administra con

una frecuencia mayor que la recomendada en la ficha técnica. En un caso se prescribió Hidroferol 0.266 mg y por error en la dispensación la paciente recibió Hidroferol Choque 3 mg, en otro caso se quería prescribir Hidroferol 0,266 mg cada 15 días y se seleccionó mal el medicamento en receta electrónica.

En las 25 notificaciones de hipercalcemia con error de medicación se ha analizado la latencia de aparición de la reacción adversa. La latencia es menor de 30 días en 4 casos, entre 30 y 60 días en 2, entre 61 a 89 días en 4, entre 90 y 179 días en 5 casos y más de 180 días en 6 casos. En uno se sabe que es menor de 365 y en otro menor de 180 días, pero sin poder precisar más. No se ha podido determinar en 2. La presentación de Hidroferol 0.266 mg tanto en ampollas como en capsulas es de 10 unidades y la duración del tratamiento en los casos de administración diaria frecuentemente se prolonga durante meses, por lo que parece que el médico sigue haciendo las prescripciones y el farmacéutico dispensando el preparado sin reparar en que el envase debería durar más tiempo.

En paralelo, el Centro de Farmacovigilancia de Murcia había recibido un caso de hipercalcemia en un lactante por error en la administración de **colecalfiferol** en gotas, por lo que se decidió presentar y discutir ambas

Tabla 2. Dosis recibidas erróneamente por los pacientes en los casos recogidos en FEDRA

Presentación	N
HIDROFEROL 0,266	29
Cada 8 h	1
Cada 12 h	2
Cada 15 h	1
Diaria	20
Semanal	4
Cada 15 días	1
HIDROFEROL CHOQUE	5
Diaria	1
Semanal	2
Cada 15 días	2

señales en el CTSEFV de enero de 2019.

Tras su evaluación en el CTSEFV se elaboró una nota informativa que fue emitida el 19 de marzo de 2019 por la AEMPS sobre la notificación de casos graves de hipercalcemia por sobredosificación de Vitamina D, recogiendo los problemas tanto con calcifediol en adultos como con colecalciferol en niños (Figura 3). En ella se recuerdan las presentaciones existentes y se insiste en la importancia de seleccionar cuidadosamente la presentación y pauta y explicarla detenidamente a pacientes y/o cuidadores, advirtiéndoles del riesgo de sobredosificación, así como la necesidad de comprobar en las visitas y dispensaciones sucesivas que no se está produciendo ningún error.

Están en marcha modificaciones en fichas técnicas y prospectos para tratar de dejar lo más claro posible cuáles son las pautas de administración más frecuentes y tratar de evitar las confusiones en cuanto a la frecuencia de administración. Si estas medidas no son suficientes, sería de interés la posibilidad de que los programas de prescripción electrónica no permitieran prescribir Hidroferol 0,266 mg con la opción de dosificación diaria y que cuando se seleccione Hidroferol choque 3 mg con cualquier frecuencia de administración se solicite confirmación de la pauta y se recuerde la recomendación de medir niveles de vitamina D antes de la siguiente dosis.

Desde el día después de la nota informativa se han cargado en FEDRA 17 nuevos casos de errores de medicación con calcifediol. En

Figura 2. Notificaciones espontáneas en FEDRA con calcifediol en las que figura alguno de los términos seleccionados como RAM según fecha de entrada al SEFV-H.

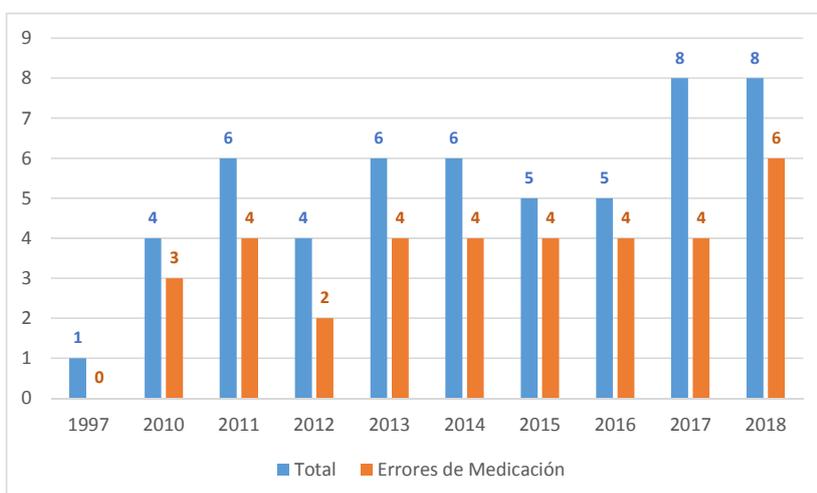


Figura 3. Nota Informativa emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nota informativa




**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEMPS**

**VITAMINA D: CASOS GRAVES DE HIPERCALCEMIA
POR SOBREDOSIFICACIÓN EN PACIENTES
ADULTOS Y EN PEDIATRÍA**

Fecha de publicación: 19 de marzo de 2019

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD
Referencia: MUH (FV), 2/2019

Con el fin de evitar casos graves de hipercalcemia en pediatría y en pacientes adultos debidos a sobredosificación, la AEMPS recuerda las presentaciones disponibles para cada grupo y recomienda:

A los prescriptores:

- Seleccionar para cada situación la presentación del medicamento adecuada, asegurándose de que en la receta quedan anotadas con claridad la dosis por toma y la frecuencia de administración.
- Explicar a los pacientes/padres la pauta de administración y los síntomas derivados de la sobredosis de vitamina D.

A los farmacéuticos:

- Comprobar la presentación y pauta posológica y revisar con los padres/pacientes dicha pauta para asegurar su correcta comprensión.

La nota está accesible, además de en la sección de Notas de seguridad de la AEMPS, al buscar en CIMA¹ cualquiera de las especialidades que contienen calcifediol o colecalciferol pinchando en el icono  que figura a la derecha

12 casos (3 hipercalcemias, 9 hipervitaminosis D), de los que 10 se han considerado graves, la fecha de inicio de la reacción adversa es posterior a la fecha de la nota informativa, por lo que probablemente su difusión ha contribuido a la **detección más temprana** de estos casos.

Notificaciones de reacciones adversas ya conocidas han permitido detectar problemas en el uso de los medicamentos que pueden modificar su relación beneficio/riesgo y han motivado la toma de medidas al respecto que tratan de conseguir un uso más seguro de los mismos.

Por tanto, **tu notificación puede lanzar una señal**, que puede tener un impacto directo en la salud de otros pacientes.

Bibliografía

1. Fichas técnicas de HIDROFEROL®, disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
2. García N, Cereza G, Madurga M, Montero D. Riesgo de hipercalcemia e hipervitaminosis D por calcifediol. Revisión de casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia. Med Clin 2013;141(2):87-89

3

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Denosumab (Prolia®): posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento

Se recuerda que Prolia® únicamente se debe utilizar en pacientes con elevado riesgo de fracturas y se recomienda a los profesionales sanitarios considerar este riesgo antes de iniciar tratamiento, consultando previamente con un especialista en el tratamiento de la osteoporosis.

También se recomienda advertir a los pacientes de que no suspendan el tratamiento sin consultar previamente con su médico.

Cuando se interrumpa el tratamiento se deben seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica en relación con la estrategia terapéutica a seguir, además de realizar una estrecha vigilancia del paciente.

Febuxostat: no recomendado en pacientes con gota y antecedente de enfermedad cardiovascular

Se desaconseja el uso de febuxostat en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular grave (p. ej. infarto de miocardio, ictus o angina de pecho inestable), salvo en aquellos casos en los que no se pueda utilizar una terapia alternativa.

Daratumumab (▼Darzalex): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B

Se recomienda:

◦Realizar serología del VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y en los pacientes actualmente en tratamiento de los que no se disponga de esta información.

◦En caso de serología positiva del VHB, vigilar estrechamente

cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus y los datos de laboratorio, a criterio médico, durante el tratamiento y hasta 6 meses después de su finalización.

◦En caso de reactivación del VHB, se suspenderá la administración de daratumumab y se tomarán las medidas adecuadas.

RoActemra (Tocilizumab): riesgo (poco frecuente) de daño hepático grave, incluyendo fallo hepático agudo que requiere trasplante

Se recomienda:

◦Aconsejar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata ante clínica sugerente de daño hepático.

◦Monitorizar los niveles de ALT y AST cada 4 a 8 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento y cada 12 semanas a partir de entonces.

◦Se deberá tener precaución si se considera iniciar tratamiento con

tocilizumab en pacientes con valores de ALT o AST > 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). No se recomienda en pacientes con ALT o AST > 5 veces por encima del LSN.

«Valorar cambios de dosis (reducción, interrupción o discontinuación) ante la detección de valores anormales en los niveles de enzimas hepáticas.

Anticoagulantes orales directos (rivaroxaban, apixaban, edoxaban y dabigatran): no se recomienda su uso en pacientes con síndrome antifosfolípido

Los resultados de un estudio indican que la administración de rivaroxaban incrementa el riesgo de eventos trombóticos en pacientes con síndrome antifosfolípido y antecedentes de trombosis.

En consecuencia, no se recomienda el uso de anticoagulantes orales directos en estos pacientes, especialmente si son positivos a los tres anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticoagulante anticardiolipina, y anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína tipo I).

Olaparib (▼Lynparza): riesgo de errores de medicación con la nueva forma farmacéutica

Olaparib (Lynparza) hasta ahora solo estaba comercializado en forma de cápsulas duras. Recientemente se ha autorizado la formulación de comprimidos.

La posología de los comprimidos y de las cápsulas es diferente, por lo que ambas formulaciones no deben intercambiarse.

Por dicho motivo, los prescriptores deberán especificar la formulación y dosificación de Lynparza en cada receta, y los farmacéuticos deberán asegurarse de dispensar la formulación y dosificación correctas.

Tofacitinib (▼Xeljanz): se contraindica el uso de 10 mg dos veces al día en pacientes con alto riesgo de embolia pulmonar

Los resultados preliminares de un ensayo clínico en curso han mostrado un incremento del riesgo de

embolismo pulmonar (EP) y de mortalidad global en pacientes con artritis reumatoide (AR), de 50 años o mayores y con al menos un factor de riesgo cardiovascular, tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día. Hasta que la revisión finalice, se han acordado las siguientes medidas:

Se contraindica el uso de tofacitinib 10 mg dos veces al día en pacientes que presenten uno o más de los siguientes factores de riesgo para EP: insuficiencia cardíaca, trastornos hereditarios de la coagulación, antecedentes personales de tromboembolismo venoso, uso de anticonceptivos hormonales combinados o de terapia hormonal sustitutiva, neoplasia, o cirugía mayor reciente.

Adicionalmente, se deberán considerar otros factores de riesgo como obesidad (IMC >30), tabaquismo, edad o que estén inmovilizados para el tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día.

A los pacientes que están actualmente en tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día y que presentan alto riesgo de EP, se les deberá cambiar el tratamiento a otra alternativa terapéutica.

Alemtuzumab (Lemtrada): restricciones de uso provisionales por motivos de seguridad

Debido a la aparición de casos de reacciones adversas cardiovascularmente graves, de reacciones mediadas inmunológicamente (incluida hepatitis) y de linfocitosis hemofagocítica, se ha iniciado una revisión a nivel europeo del balance beneficio-riesgo de este medicamento y se han tomado una serie de medidas provisionales.

Alemtuzumab solo debe iniciarse en adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) muy activa, a pesar de haber recibido un ciclo de tratamiento completo y adecuado con al menos otros dos tratamientos modificadores de la enfermedad (TME), o bien adultos con EMRR muy activa en los que los

demás TME estén contraindicados o no sean adecuados.

A los pacientes que estén actualmente en tratamiento con alemtuzumab se les realizará una monitorización de las constantes vitales antes y durante la perfusión con alemtuzumab. Si se observan cambios clínicamente significativos en dichas constantes, se considerará suspender la perfusión.

Asimismo, la función hepática deberá evaluarse antes de la administración del tratamiento y durante el mismo y si aparecen valores analíticos alterados, se evaluará la readministración del medicamento. Por último, se recomienda examinar con urgencia a los pacientes que desarrollen sintomatología que pudiera estar relacionada con linfocitosis hemofagocítica.

Quinolonas y fluoroquinolonas de uso sistémico: riesgo de reacciones adversas incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles y restricciones de uso

Se ha revisado la información disponible sobre los antibióticos pertenecientes al grupo de las quinolonas y fluoroquinolonas para evaluar el riesgo de reacciones adversas graves incapacitantes, de duración prolongada (de meses o años de duración) y potencialmente irreversibles, que afectan principalmente a los sistemas musculoesquelético y nervioso y que ya habían sido notificadas.

Se dan las siguientes recomendaciones: Estos medicamentos no deben prescribirse para el tratamiento de infecciones autolimitadas o leves (como faringitis, amigdalitis y bronquitis aguda), para la profilaxis de la diarrea del viajero o de las infecciones recurrentes de las vías urinarias bajas, para infecciones no bacterianas o para infecciones de leves a moderadas (incluidas cistitis no complicadas, exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinosinusitis bacteriana aguda y otitis media aguda), a menos que otros antibióticos comúnmente recomendados para estas infecciones se consideren inadecuados.

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/>

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
Subdir. Gral. de Inspección y Ordenación Farmacéutica
Dir. Gral. de Inspección y Ordenación Sanitaria
C/ Espronceda, 24 - 4ª Planta - 28003 MADRID - Tfno. 91 370 2809/17 - Fax 91 335 2560
Correo Electrónico: 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>

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.



Esta versión forma parte de la Biblioteca Virtual de la Comunidad de Madrid y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.



comunidad.madrid/publicamadrid