

Índice

1. Presentaciones líquidas: ¿Solución y problema?
2. ¿Quién notifica casos alertantes en Madrid?
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

Presentaciones líquidas: ¿Solución y problema?

1

Las presentaciones líquidas para administración oral permiten individualizar la dosis y facilitan la administración de medicamentos en determinados grupos de edad y condiciones de salud. Sin embargo, conllevan la posibilidad de **errores no intencionados** en la dosis administrada por problemas específicos en relación con la presentación líquida. Se pueden producir confusiones debido al empleo de diferentes unidades de medida tanto en la prescripción como en los prospectos (mg, ml, cucharadas), por la diversa adecuación, precisión y facilidad de uso de los dispositivos utilizados para su medida y administración, y en relación con la claridad de los prospectos y de las instrucciones proporcionadas por los profesionales sanitarios.

Entre los dispositivos que se utilizan para la administración de estos medicamentos se encuentran las cucharas de casa (que no se recomiendan en ningún caso), las cucharas específicas, los tapones y

vasitos dosificadores (no se recomiendan para medicamentos con margen terapéutico estrecho), las pipetas graduadas y las jeringas para administración oral¹, dispositivos frecuentemente incluidos en el envase. (Figura 1)

En varios estudios aleatorizados se ha tratado de evaluar la influencia de los prospectos y de los dispositivos dosificadores en los errores ocurridos al medir diferentes dosis, en padres de niños de edad ≤ 8 años^{2,3,4}. Se ha observado que se cometen menos errores de dosificación cuando se utilizan jeringas dosificadoras que cuando se utilizan vasitos, cuando la capacidad del dispositivo es acorde con la dosis que se pretende medir (especialmente si se trata de cantidades pequeñas), cuando el prospecto proporciona las instrucciones en una sola unidad de medida (solo en ml), y cuando en el mismo además del texto se incluyen pictogramas explicativos.

Figura 1. Dispositivos para administración de medicamentos por vía oral



En el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid se han recibido varios casos de sospechas de reacciones adversas en relación con posibles errores de medicación con presentaciones líquidas en “frasco” (soluciones, jarabes, suspensiones o emulsiones), por lo que decidimos revisar los medicamentos con este tipo de presentación, excluyendo los preparados en sobres, liofilizados, unidosis, los de administración en gotas y en pulsaciones.

¿AFECTA A MUCHOS MEDICAMENTOS?

En el nomenclátor de prescripción de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios⁵, en el Excel de presentaciones a 21/02/2020 se han identificado **424** presentaciones líquidas de medicamentos comercializados, con las exclusiones arriba indicadas, que corresponden a **118** principios activos solos y al menos **30** asociaciones a dosis fijas diferentes. De estas presentaciones, **125** se dispensan sin receta, **249** están sujetas a prescripción médica, **30** son de Diagnóstico hospitalario y **20** de Uso hospitalario. En la tabla 1 se puede ver por área terapéutica el número de presentaciones líquidas y los principios activos que contienen.

Este problema potencial, por tanto, afecta a medicamentos de muy diferentes áreas terapéuticas, con y sin receta, y no es exclusivo del grupo de edad pediátrico. Si en los estudios comentados anteriormente más del 80% de los padres cometían algún error de medida y más del 20% algún error importante ($\geq 2 \times$ dosis)^{3,4}, es de suponer que cuando se utilizan en población anciana las dificultades de comprensión o manejo de los propios pacientes o sus cuidadores podría ser incluso mayor.

¿PUEDE SER UN PROBLEMA?

En muchas ocasiones estos errores de medida pueden no tener repercusión clínica, pero en otros la probabilidad de que la tengan es muy alta. Es bien conocido que las distonías agudas por cleboprida generalmente aparecen en los primeros días de tratamiento y se relacionan con la administración de dosis altas. Los medicamentos que contienen cleboprida incluyen vasitos dosificadores con capacidad superior a la dosis habitual por toma. Se han revisado las notificaciones espontáneas incluidas en FEDRA a fecha 10/10/2019 y se ha comparado la notificación de distonías con cleboprida en presentaciones líquidas (solución/emulsión) respecto a presentaciones sólidas (comprimidos/cápsulas). De las 128 distonías notificadas, el 78% corresponden a cleboprida “líquida” y

Tabla 1. Principios activos incluidos en presentaciones líquidas de medicamentos comercializados

GRUPO FARMACOLÓGICO (NÚMERO DE PRESENTACIONES LÍQUIDAS)	PRINCIPIOS ACTIVOS
TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO (38)	
Propulsivos (10)	Cinitaprida, cleboprida, domperidona, metoclopramida, simeticona y asociaciones
Laxantes (19)	Parafina líquida, lactulosa, aceite ricino, macrogol, hidróxido de magnesio, y asociaciones
Otros (9)	Almagato, magnesio, loperamida, nistatina, pidolato magnesio, calcio fosfato, asociaciones estimulantes del apetito
SISTEMA CARDIOVASCULAR (5)	Propranolol, valsartan, troxerutina, piracetam + dihidroergocristina
SISTEMA GENITOURINARIO (3)	Terazosina
PREPARADOS HORMONALES SISTÉMICOS (2)	Prednisolona, prednisolona + clorfenamina
ANTIINFECCIOSOS PARA USO SISTÉMICO (77)	
Antibacterianos (54)	Amoxicilina, amoxicilina + clavulánico, ampicilina, azitromicina, cefadroxilo, cloxacilina, ciprofloxacino, doxiciclina, fenoximetilpenicilina-benzatina, fosfomicina, josamicina, metronidazol, nitrofurantoina, sulfametoxazol + trimetoprima, trimetoprima
Antivirales (15)	Abacavir, aciclovir, darunavir, emtricitabina, fosamprenavir, lamivudina, lopinavir + ritonavir, nevirapina, oseltamivir, ribavirina, tipranavir, valganciclovir, zidovudina
Antifúngicos y antimicobacterias (8)	Fluconazol, posaconazol, voriconazol, rifampicina
ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES (5)	Ciclosporina, micofenolato de mofetilo, sirolimus, megestrol
SISTEMA MUSCULO-ESQUELÉTICO (31)	Ibuprofeno
SISTEMA NERVIOSO (118)	
Analgésicos (19)	Paracetamol, morfina, pizotifeno, codeína + ibuprofeno, codeína + paracetamol
Antiepilépticos (25)	Brivaracetam, eslicarbazepina, lacosamida, levetiracetam, oxcarbazepina, perampanel, pregabalina, rufinamida, valproato sodio
Antipsicóticos (28)	Amisulprida, aripiprazol, risperidona,
Medicamentos contra la demencia (26)	Galantamina, ginkgo biloba, memantina, rivastigmina,
Antidepresivos (4)	Fluoxetina, sertralina
Psicoestimulantes (7)	Citicolina, atomoxetina, piracetam, asociación (GABA + glutamato magnesio + GABA + piridoxina)
Ansiolíticos, hipnóticos y sedantes (2)	Hidroxicina, glutamato magnesio + prometazina
Otros (7)	Metadona, levometadona, oxicato de sodio, riluzol, betahistina
ANTIPARASITARIOS (3)	Atovaquona, mebendazol, pirantel embonato,
SISTEMA RESPIRATORIO (142)	
Preparados para la tos y el resfriado (106)	Codeína, dextrometorfano, acetilcisteína, ambroxol, bromhexina, brovanexina, carbocisteína, guaifenesina, cloperastina, levodropropizina, noscapina, hedera helix, tomillo, pelargonium sidoides
	Asociaciones de ANTITUSÍGENOS (dextrometorfano, codeína) +/- EXPECTORANTES (guaifenesina, sulfoguaicolato, bromhexina, carbocisteína) +/- ANTIHISTAMINICOS (clorfenamina, tirolidina, difenhidramina, prometazina, doxilamina) +/- SIMPÁTICOMIMÉTICOS (pseudoefedrina, fenilefrina, efedrina) +/- ANALGÉSICOS (paracetamol) +/- ANTIBIÓTICOS (trimetoprim + sulfametoxazol) +/- BRONCODILATADORES (diprofilina) +/- PLANTAS MEDICINALES
Antihistamínicos para uso sistémico (29)	Bilastina, cetirizina, desloratadina, dexclorfeniramina, dimenhidrinato, ebastina, ketotifeno, levocetirizina, loratadina, meclozina, mequitazina, rupatadina, fenilpropanolamina + clocinizina,
Broncodilatadores y descongestionantes nasales para uso sistémico (7)	Salbutamol, terbutalina, teofilina, mepiramina, terbutalina + guaifenesina , clorfenamina + fenilefrina + difenhidramina

el 22% a cleboprida “sólida”. Las distonías suponen el 38% de todo lo notificado con presentaciones líquidas (100/260) y sólo el 13% de lo que se notifica con presentaciones sólidas (28/217). Existe una desproporción de notificación de distonías con cleboprida en presentaciones líquidas respecto a sólidas, lo que iría a favor de que los pacientes reciban dosis

más altas con las formas líquidas, puesto que además se consumen menos las presentaciones líquidas que las sólidas. Ante una sospecha de RAM notificada con cleboprida, si es con presentación líquida existe mayor probabilidad de que se trate de una distonía que si se trata de una presentación sólida.

En un estudio retrospectivo, un panel de expertos evaluó 4.756 eventos adversos registrados como importantes y relacionados con medicamentos sin receta para la tos y el resfriado, ocurridos en niños <12 años entre 2009 y 2016 en Estados Unidos. El 10,8% de los mismos (513) se relacionaron con errores de medicación y de ellos el 93,2% se debía a la administración de una dosis equivocada. El 74,3% de estos casos requirió evaluación en un centro sanitario, el 24,6% requirió ingreso hospitalario, y de ellos el 40% ingreso en UCI. Más de la mitad ocurrieron en niños menores de 6 años (54%). El 81,7% de los errores se produjeron con presentaciones líquidas y el medicamento más frecuentemente implicado fue el dextrometorfano⁶.

En España hay comercializados 24 medicamentos en presentación líquida que incluyan el dextrometorfano en su composición, 14 como único componente y 10 en asociación (con antihistamínicos y/o expectorantes y/o analgésicos y/o simpaticomiméticos), todos ellos sin receta médica. Revisando los prospectos disponibles en la página de la AEMPS⁷, en 19 casos la dosificación se expresa solo en ml, en 4 en más de una unidad. Sólo 3 presentaciones proporcionan jeringa o "dosificador" graduado, el resto incluyen vasitos dosificadores (13) o cucharillas (9), en dos presentaciones el dispositivo de administración depende del tamaño del frasco, y en un caso no consta que se proporcione ningún dispositivo. En 8 prospectos no se da ninguna información sobre la existencia de marcas graduadas en los dispositivos y de los 15 en los

que sí se indica, en 5 sobran marcas respecto a las dosis recomendadas y en 1 falta marca para la dosis más baja. En ningún prospecto figuran dibujos o esquemas sobre el dispositivo de administración y su gradación. (Tabla 2)

¿QUÉ PODEMOS HACER?

Próximamente entrará en vigor una guía europea⁸ en la que se van a regular los dispositivos que vienen dentro del cartón y se proporcionan junto con el propio medicamento, como las jeringas dosificadoras, cucharas o vasitos para administración oral, puesto que pueden influir en la calidad y en el perfil de seguridad y eficacia del propio medicamento. La ficha técnica deberá recoger cómo es el dispositivo y las instrucciones para su uso adecuado, pero, sobre todo, se establece que el prospecto debe proporcionar instrucciones claras y sencillas sobre cómo debe utilizarse el dispositivo y estar escrito de tal forma que se prevengan los errores de medicación. Los dispositivos que se proporcionen con los medicamentos tendrán que demostrar que proporcionan la dosis requerida para el uso de ese medicamento en concreto con exactitud, uniformidad y de forma reproducible. Cualquier marca o graduación en el dispositivo deberá justificarse por la posología recogida en la ficha técnica.

Mientras los medicamentos comercializados se vayan adaptando a la nueva normativa, todos los profesionales sanitarios debemos tener en cuenta que las presentaciones líquidas pueden ser una solución pero también una

f fuente de problemas que hay que tratar de prevenir. Los médicos al prescribir, los farmacéuticos al dispensar (con especial atención a los medicamentos sin receta) y todos, junto con los enfermeros, al informar detalladamente a los pacientes y/o cuidadores, procurando:

- Indicar la dosis únicamente en mililitros, con especial atención a las prescripciones electrónicas.
- Revisar el dispositivo con el que se va a administrar el medicamento en la ficha técnica.
- Explicar su uso y tratar de asegurar la correcta comprensión.
- Si se considera que el dispositivo puede ser fuente de error, proporcionar por escrito instrucciones específicas.
- Ante cualquier sospecha de reacción adversa, comprobar la dosis administrada y notificarlo al Centro de Farmacovigilancia recogiendo las dosis realmente recibidas.

Tabla 2. Dextrometorfano: Número de presentaciones líquidas comercializadas e información incluida en el prospecto

COMPOSICIÓN (mg/ml)	Nº de PRESENTACIONES	UNIDAD en DOSIS (N)	DISPOSITIVO INCLUIDO (N)	INDICA GRADUACIÓN (N)	SOBRAN MARCAS (N)	EDAD AUTORIZADA (N)
< 2 mg/ml	3	ml (3)	Jeringa (1) Vaso dosificador (2)	Si (2) No (1)	No (1) Si (1) ¿? (1)	7-11 años (1) ≥ 6 años (1) ≥ 12 años (1)
2 mg/ml	8	ml (1) ml/mg (6) ml/cucharilla (1)	Vaso dosificador (3) Cucharilla (3) Dosificador graduado (1) Jeringa/cucharilla (1)	Si (6) No (2)	No (6) ¿? (2)	≥ 2 años (6) ≥ 6 años (1) ≥ 12 años (1)
3 mg/ml	3	ml (1) ml/mg (1) ml/mg/cucharilla (1)	Cucharilla (3)	Si (2) No (1)	No (2) ¿? (1)	≥ 2 años (1) ≥ 6 años (1) ≥ 12 años (1)
En asociación (dextrometorfano 0,5-3 mg/ml)	10	ml (9) ml/mg (1)	Vaso dosificador (7) Cucharilla (1) Vaso/cucharilla (1) No consta (1)	Si (6) No (5)	No (2) Si (3) ¿? (5) Faltan (1)	2-11 años (1) ≥ 6 años (7) ≥ 12 años (2)

Bibliografía

- 1.EMA. Reflection paper: Formulations of choice for the pediatric population. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf
- 2.Yin HS et al. Randomized Controlled Trial of a Pictogram-Based Intervention to Reduce Liquid Medication Dosing Errors and Improve Adherence Among Caregivers of Young Children. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008;162(9):814-822
- 3.Yin HS et al. Liquid Medication Errors and Dosing Tools: A Randomized Controlled Experiment. Pediatrics. 2016;138(4):e20160357
- 4.Yin HS et al. Pictograms, Units and Dosing Tools, and Parent Medication Errors: A Randomized Study. Pediatrics.2017;140(1): e20163237
- 5.AEMPS. Nomenclátor de prescripción. <https://cima.aemps.es/cima/publico/nomenclator.html>
6. Wang GS. Medication Errors From Over-the-Counter Cough and Cold Medications in Children. Academic Pediatrics. 2019. Article in Press. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2019.09.006>
- 7.Fichas técnicas y Prospectos, en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- 8.EMA. Guideline on the quality requirements for drug-device combinations. Draft 29 May 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/quality-requirements-drug-device-combinations#current-version---draft-guideline-section>

¿Quién notifica casos ALERTANTES en Madrid?

El **objetivo** de la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos es detectar nueva información de seguridad de los medicamentos: una nueva reacción adversa o una reacción adversa más grave o más frecuente de lo que es esperable según la información procedente de los ensayos clínicos y por tanto recogida en la ficha técnica y en el prospecto del medicamento. Es lo que se denomina posible **SEÑAL**¹.

Un caso **ALERTANTE** es aquel que contiene una reacción adversa que no está recogida en la ficha técnica o en el prospecto del medicamento que se considera sospechoso de producirla y en el que, en la información inicialmente notificada o en la recogida en el seguimiento que se realice, no aparezca una causa alternativa más probable que el medicamento.

Cuanto más tiempo lleva un medicamento autorizado y más población ha estado expuesta a él, más probable es que se hayan detectado las reacciones adversas que son problemas poco frecuentes (<1:1.000) en la población general, si el aumento de riesgo es elevado. Sin embargo, para los medicamentos que llevan menos tiempo autorizados, es probable que aún no se hayan detectado reacciones adversas en ese rango de frecuencia e incluso de frecuencia basal mayor en la población si el aumento del riesgo es moderado. En cualquiera de esas situaciones lo prioritario es detectar riesgos graves que pudieran modificar la relación beneficio/riesgo del medicamento, especialmente si se pudieran minimizar o prevenir.

Para garantizar que se notifican casos alertantes se recomienda que se notifiquen **TODAS** las sospechas de reacciones adversas con medicamentos de **seguimiento adicional** y con el resto de medicamentos, las sospechas de reacciones adversas **GRAVES**.

El Comité de Farmacovigilancia Europeo (PRAC) asigna el triángulo negro invertido a los medicamentos (marca y presentación)², por lo que FEDRA sólo puede identificar que un caso tiene un medicamento de seguimiento adicional si el notificador hace constar la marca y presentación o se consigue esta información en el seguimiento del caso. En los casos notificados directamente por ciudadanos al Centro de Farmacovigilancia de Madrid siempre consta el medicamento sospechoso de

la RAM, es menos habitual si la notificación la realiza un profesional sanitario, incluso aunque la envíe un servicio de farmacia de hospital sobre un medicamento dispensado en el propio hospital. En muchas ocasiones, realizando seguimiento del caso notificado, se consigue dicha información.

Los indicadores del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) se centran no sólo en el número de notificaciones o en la tasa ajustada por población sino que, para determinar en qué aspectos hay que mejorar, evalúa las notificaciones graves, las de casos alertantes y las que se refieren a medicamentos de seguimiento adicional.

La tasa de notificación de casos alertantes en 2019 es superior en Madrid que en el conjunto de España aunque se detecta una disminución progresiva desde 2016 (Figura 1).

En los 1.843 casos de Madrid notificados en 2019 directamente al Centro de Farmacovigilancia en 199 (10,8%) figura al menos un medicamento de seguimiento adicional (medicamentos con triángulo negro). En los casos de Madrid notificados por la Industria Farmacéutica en 141 es sospechoso un medicamento de seguimiento adicional. En 124 notificaciones el caso sólo se recibió procedente de la Industria.

En diciembre de 2019 en Europa 362 medicamentos tenían consideración de medicamentos de seguimiento

Figura 1. Evolución de la notificación al SEFV de casos alertantes



adicional. Si se excluyen inmunoglobulinas, vacunas, alérgenos y células, son 266 principios activos o combinaciones de principios activos, de los cuales 172 están incluidos en medicamentos de seguimiento adicional por ser nuevos principios activos, el resto lo están por ser biosimilares, estar en marcha estudios postautorización de seguridad, o por estar autorizado en circunstancia excepcional o condicionada.

En Madrid en 2019 se han recibido notificaciones espontáneas que afectan a 51 principios activos de medicamentos incluidos en esta lista, es el 19% de éstos, 38 de ellos nuevos principios activos, el 22% de los nuevos principios activos.

Se han revisado las notificaciones recibidas en Madrid en cualquier año, de estos 51 principios activos de los que en 2019 se recibió al menos 1 notificación, para evaluar la proporción de notificación que se recibe

Tabla 1. Notificaciones recibidas en Madrid en cualquier año, de los 51 principios activos de seguimiento adicional de los que en 2019 se recibió al menos 1 notificación

AREA TERAPÉUTICA	MEDICAMENTOS	NOTIFICACIONES	NOTIFICACIONES AL SEFV	%SEFV
GINECOLOGIA	1	8	0	0,0
HEMATOLOGIA	1	1	0	0,0
ONCOLOGIA PEDIATRICA	1	3	0	0,0
PEDIATRIA	4	33	2	6,1
ONCOLOGIA RADIOTERAPICA	2	34	3	8,8
ALERGIA	3	43	7	16,3
NEUROLOGIA	5	138	28	20,3
ENDOCRINOLOGIA	3	66	17	25,8
ATENCION PRIMARIA	5	148	47	31,8
ONCOHEMATOLOGIA	6	217	69	31,8
DIGESTIVO	5	248	93	37,5
REUMATOLOGIA	4	266	109	41,0
INFECCIOSAS	6	117	49	41,9
DERMATOLOGIA	4	255	110	43,1
ONCOLOGIA	5	51	28	54,9
CARDIOLOGIA	4	596	406	68,1
NEUMOLOGIA	4	532	402	75,6
MEDICINA INTERNA	2	495	395	79,8
TOTAL	51	1.794	827	46,1

directamente en el Centro, el área clínica que más probablemente realiza la indicación terapéutica o realiza el seguimiento del paciente (puede ser más de un área terapéutica) y las restricciones de prescripción del medicamento: Uso hospitalario (UH), diagnóstico hospitalario (DH) o con receta (R). Hasta el 31 de diciembre de 2019 en Madrid se han recibido 1.794

notificaciones con estos 51 principios activos, 827 (46%) se han recibido directamente en el Centro de Farmacovigilancia (Tabla 1. Columna %SEFV). El Centro ha recibido menos del 25% de las notificaciones sobre 24 principios activos de los que se han recibido un total de 446 notificaciones. En 15 principios activos se ha recibido entre un 25 a 49,9% de las notificaciones de un

total de 723 notificaciones y en 12 principios activos el Centro ha recibido más del 49,9% de las notificaciones de un total de 625 notificaciones. Afecta a medicamentos que se prescriben mediante receta 650 (36%) notificaciones, 596 (33%) a medicamentos de diagnóstico hospitalario y 548 (31%) a medicamentos de uso hospitalario.

Tabla 2. Notificaciones recibidas en Madrid en cualquier año, de los 51 principios activos de seguimiento adicional de los que en 2019 se recibió al menos 1 notificación. Por indicación y área terapéutica

MEDICAMENTO	Indicación	% SEFV	N	Área terapéutica	TIPO
ALECTINIB ^{a,2} ATEZOLIZUMAB ^{a,b,1} CABOZANTINIB ^{c,d,2} OLARATUMAB ^{a,3} RIBOCICLIB ^{b,2}	Cáncer de pulmón no microcítico ALK+ ^a Carcinoma urotelial ^b Carcinoma de pulmón ^a Carcinoma de células renales ^c , Carcinoma hepatocelular ^d Sarcoma de tejidos blandos ^e Cáncer de mama ^f	55,3	47	Oncología	UH ¹ DH ² Revocado ³
ALIROCUMAB EVOLOCUMAB	Hipercolesterolemia primaria, dislipemia mixta y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida	24,6	61	Cardiología, Endocrinología, Atención Primaria	R
AVIBACTAM+ CEFTAZIDIMA	Infección intraabdominal y del tracto urinario complicada, neumonía adquirida en el hospital	66,7	3	Infecciosas	UH
BARICITINIB ¹ BRODALUMAB ² ETANERCEPT ^{1,2,3,4} IXEKIZUMAB ^{2,3}	Artritis reumatoide ¹ Psoriasis en placa ² Artritis psoriásica ³ Espondiloartritis axial ⁴	43,0	249	Reumatología Dermatología	DH
BENRALIZUMAB MEPOLIZUMAB	Asma grave eosinofílica	15,6	32	Alergia, Neumología	DH
BEZLOTOXUMAB	Prevención de la recurrencia de infección por clostridium difficile	14,3	7	Infecciosas	UH
BLINATUMOMAB ¹ BRENTUXIMAB ¹ IBRUTINIB ² DARATUMUMAB ¹ LENALIDOMIDA ¹ TISAGENLEUCUCEL ¹	Distintos tipos de Leucemias y de linfomas, Mieloma, Síndrome mielodisplásico	31,7	205	Oncohematología	UH ¹ DH ²
BROMURO DE ACLIDINIO	EPOC	81,0	21	Neumología, Medicina Interna, Atención Primaria	R
CEFTOLOZANO + TAZOBACTAM	Infecciones intraabdominales complicadas, pielonefritis aguda, infecciones de tracto urinario complicadas, neumonía adquirida en el hospital	0,0	3	Infecciosas	UH
BICTEGRAVIR DOLUTEGRAVIR TENOFIVIR ALAFENAMIDA	VIH	44,6	101	Infecciosas	UH
DINUTUXIMAB BETA	Neuroblastoma	0,0	3	Oncología pediátrica	UH
ELIGLUSTAT	Gaucher tipo 1 en metabolizadores lentos intermedios o rápidos CYP2D6	0,0	3	Pediatría	UH
ENOXAPARINA	Profilaxis de ETV, tratamiento de la TVP y del EP, síndrome coronario agudo, prevención de formación de coágulos en circuito en la HD	79,7	474	Medicina Interna, Neumología, Cardiología	R
FINGOLIMOD NATALIZUMAB OCRELIZUMAB	Esclerosis múltiple	20,8	67	Neurología	UH
GLECAPREVIR PIBRENTASVIR SOFOSBUVIR VELPATASVIR VOXILAPREVIR	Infección crónica por virus hepatitis C	39,5	200	Digestivo	DH
IDARUCIZUMAB	Reversión para dabigatran	0,0	1	Hematología	UH
IDURSULFASA	S. de Hunter (mucopolisacaridosis II)	0,0	5	Pediatría	UH
INHIBIDOR DE LA C1 ESTERASA	Tratamiento y prevención de angioedema hereditario por déficit de C1	0,0	6	Alergia	UH
LESINURAD	Hiperuricemia en gota	0,0	1	Reumatología	R
LUTECIO (177LU) OXODOTREOTIDA	Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos positivos al receptor de somatostatina	50,0	2	Oncología radioterápica	UH
NUSINERSEN	Atrofia muscular espinal 5Q	0,0	8	Pediatría	UH
OPICAPONA SAFINAMIDA	Parkinson	18,8	16	Neurología	R
OSPEMIFENO	Atrofia vulvovaginal sintomática	0,0	8	Ginecología	R
OZENOXACINO	Impétigo no ampolloso	0,0	1	Dermatología	R
HIERRO CARBOXIMALTOSA	Deficiencia de hierro cuando los preparados orales son ineficaces o no pueden utilizarse	50,0	24		UH
RADIO 223 DICLORURO	Cáncer de próstata resistente a castración	6,3	32	Oncología radioterápica	UH
SACUBITRILIO + VALSARTAN	Insuficiencia cardíaca crónica sintomática con FEV disminuida.	21,3	61	Cardiología, Atención Primaria	R
SEMAGLUTIDA	Diabetes mellitus tipo 2	40,0	5	Endocrinología, Atención Primaria	R
TEDIZOLID	Infecciones bacterianas de piel y tejidos blandos	100	1	Infecciosas	UH
TEDUGLUTIDA	Síndrome de intestino corto	11,8	17	Pediatría, Digestivo	UH
VEDOLIZUMAB	Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn	41,2	17	Digestivo	UH

El mayor número de medicamentos diferentes de especial seguimiento con el que se han notificado casos en 2019 corresponden a las áreas terapéuticas de oncohematología, infecciosas, oncología, aparato digestivo, neurología y al de enfermedades crónicas cuyo seguimiento habitual se realiza en atención primaria (diabetes mellitus tipo 2, EPOC, insuficiencia cardiaca).

De todas las notificaciones recibidas en Madrid con estos 51 principios activos o combinaciones de principios activos, el 46% se han recibido directamente en el Centro de Farmacovigilancia de Madrid, es decir directas al Sistema Español de Farmacovigilancia. En el resto, los notificadores se lo comunicaron al laboratorio farmacéutico titular de la autorización de comercialización de ese medicamento y éste lo ha transmitido de su base de farmacovigilancia a la base europea y de ésta se ha transmitido a la base española.

Los profesionales sanitarios que atienden a pacientes que reciben medicamentos del área terapéutica de oncología, cardiología, neumología o medicina interna envían al Centro de Farmacovigilancia de Madrid más del 50% de los casos que deciden notificar. Sin embargo los profesionales sanitarios que atienden pacientes del área de ginecología, hematología, oncología pediátrica, pediatría, oncología radioterápica y alergia envían a los laboratorios farmacéuticos más de 3 de cada 4 casos que desean notificar con medicamentos nuevos.

En la tabla 3 se recogen las características de los profesionales sanitarios/ciudadanos que han notificado en 2019 directamente al Centro de Farmacovigilancia de Madrid, el número de notificadores y el número de notificaciones, sólo aquellas especialidades que han enviado más de 5 notificaciones. Algunas de las áreas terapéuticas con las que más casos con medicamentos de especial seguimiento se han notificado no coinciden con las especialidades que más notifican al Centro de Farmacovigilancia, lo que significa que los servicios centrales de los hospitales y las especialidades más generalistas, de ámbito intra o extrahospitalario están cubriendo ese déficit de notificación en Madrid.

En términos absolutos, de la Comunidad de Madrid proceden el mayor número de casos recogidos en la base española de

Farmacovigilancia de Reacciones adversas FEDRA, son el 16% de los casos dados de alta en FEDRA en 2019 (Figura 2).

La tasa de notificación ajustada por población en Madrid es de 88,71 casos por 100.000 habitantes,

CONCLUSIONES

Madrid es el origen del mayor número de casos notificados de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Se detecta en los últimos 3 años un descenso de la notificación espontánea, directamente al Centro de Farmacovigilancia de Madrid, de casos alertantes.

La disminución en la notificación de casos alertantes no es debido a una importante disminución de la notificación de casos espontáneos graves (Figura 3).

Se detecta que en los medicamentos de especial

Figura 2. Casos procedentes de Madrid en FEDRA



Figura 3. Evolución de la tasa de notificación de casos espontáneos graves directamente el Centro de Farmacovigilancia



Tabla 3. Número de notificadores y notificaciones recibidas en el Centro de Farmacovigilancia de Madrid por profesión/especialidad.

PROFESION	NÚMERO DE NOTIFICADORES	Número de notificaciones
Farmacología Clínica	12	682
Farmacéutico [§]	146	554
Ciudadano	184	187
Medicina Familiar y Comunitaria	93	171
Enfermería	34	99
Reumatología	8	53
Medicina Interna	27	39
Pediatría [¶]	24	28
Oncología Médica	13	21
Hematología y hemoterapia	7	17
Psiquiatría	10	11
Geriatría	5	9
Ginecología y obstetricia	8	8
Neumología	6	7
Biología	1	7
Profesional Sanitario No especificado	4	6
TOTAL	627	1.946

[§] Farmacéuticos intrahospitalarios 90 y 364 notificaciones, Farmacéuticos ámbito extrahospitalario, no SERMAS 39 y 70 notificaciones, Farmacéuticos extrahospitalarios SERMAS 17 y 120 notificaciones. [¶] Ciudadanos han enviado 2 notificaciones diferentes cada uno en 2019. [§] Desde Atención Primaria SERMAS 18 notificaciones de 15 notificadores. Desde ámbito hospitalario del SERMAS 8 notificaciones de 7 notificadores.

seguimiento con los que al menos se ha notificado un caso de Madrid en 2019, más de la mitad se notifica al laboratorio farmacéutico titular de la autorización de comercialización sin haberlo enviado al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid y esta circunstancia llega a ser de 3 de cada 4 casos notificados en determinadas áreas terapéuticas, siendo especialmente relevantes las áreas terapéuticas de pediatría ya que es precisamente esta población en la que se produce la menor información de seguridad de los medicamentos respecto a la población adulta en el momento de la autorización de comercialización de un medicamento.

Bibliografía

- 1.- Commission implementing regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. [IR 520/2012 Art 19(1)].
- 2.- List of medicines under additional monitoring. En <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring> Consultado el 14 de febrero de 2020

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Acetato de ciproterona a dosis altas (Androcur®) y riesgo de meningioma: Nuevas restricciones de uso

En caso necesario, utilizar ciproterona monofármaco a las dosis eficaces más bajas posibles y solo cuando otras alternativas no sean posibles o resulten ineficaces. En caso de diagnóstico de meningioma, suspender permanentemente el tratamiento con ciproterona.

Mecasermina (▼Increlex®): Riesgo de desarrollo de neoplasias

Se recomienda a los profesionales sanitarios: En caso de que un paciente en tratamiento con mecasermina desarrolle una neoplasia se suspenderá el tratamiento de forma permanente y se solicitará atención médica especializada. La administración de mecasermina está contraindicada en niños y adolescentes que presenten neoplasia activa (o sospecha de la misma), o cualquier patología o antecedente médico que aumente el riesgo de desarrollar neoplasias. Mecasermina solo se debe emplear en el tratamiento del déficit primario grave de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y no se debe exceder la dosis máxima.

Alemtuzumab (Lemtrada®): Nuevas restricciones de uso

Se ha restringido el uso de alemtuzumab al tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa en determinados grupos de pacientes. Consultar en la ficha técnica las nuevas contraindicaciones.

Tofacitinib (▼Xeljanz®): Nuevas restricciones de uso

Tofacitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso, independientemente de la indicación terapéutica. En los pacientes mayores de 65 años, el tratamiento con tofacitinib

debe emplearse únicamente cuando no haya otra alternativa terapéutica.

En pacientes con colitis ulcerosa consultar la ficha técnica para el uso de la dosis de 10 mg dos veces al día.

Ondansetrón: Riesgo de defectos de cierre orofaciales (labio leporino, paladar hendido) tras su uso durante el primer trimestre del embarazo

En hijos de madres que recibieron ondansetrón durante el primer trimestre de embarazo, fuera de indicación, existe un ligero aumento de riesgo de defectos de cierre orofaciales.

Los resultados de los estudios disponibles no son concluyentes sobre el riesgo de malformaciones cardíacas, debido a la inconsistencia de los resultados y a la heterogeneidad de los diversos estudios.

Por tanto, se recomienda:

No administrar ondansetrón durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.

Informar a todas las pacientes en edad fértil que requieran o se encuentren en tratamiento con ondansetrón acerca del riesgo de este tipo de defectos, recomendándoles el uso de medidas anticonceptivas eficaces.

Irinotecán liposomal (Onivyde®): Riesgo de error de dosificación debido al cambio de expresión y cálculo de dosis

La expresión de la dosis de Onivyde ha cambiado: a partir de ahora se expresará en términos de irinotecán base anhidra libre (4,3 mg/ml) y dejará de expresarse como hidrocloreto de irinotecán trihidrato (5 mg/ml). Como consecuencia, la dosis inicial recomendada deberá calcularse en base a 70 mg/m² de base-libre.

▼Picato (Ingenol Mebutato): suspensión de comercialización como medida de precaución

mientras finaliza la evaluación europea en curso

Mientras finaliza la evaluación del PRAC del riesgo de cáncer cutáneo, como medida de precaución se suspende la comercialización del medicamento y se recomienda:

No iniciar nuevos tratamientos y valorar el uso de otras alternativas.

Los pacientes tratados deben consultar a su médico ante la aparición de nuevas lesiones cutáneas.

Los pacientes que estén utilizando actualmente PICATO deben suspender su aplicación y consultar a su médico.

Metotrexato: Nuevas medidas para evitar reacciones adversas por errores en su administración

Tras una revisión europea se ha detectado que se siguen notificando casos de reacciones adversas graves, algunos con desenlace mortal, como consecuencia de la administración diaria, en lugar de semanal, de metotrexato, por lo que se recuerda a los profesionales sanitarios las actividades preventivas a realizar al iniciar un tratamiento con una pauta semanal de metotrexato y en cada visita de seguimiento, así como en cada dispensación en la oficina de farmacia.

Fingolimod (▼Gilenya®): Contraindicado en mujeres embarazadas y en aquellas que no usen medidas anticonceptivas eficaces

En pacientes expuestas a fingolimod durante el embarazo, se ha observado una duplicación del riesgo de aparición de malformaciones congénitas mayores, con respecto a la población general.

Nutrición parenteral en neonatos: proteger de la luz para reducir el riesgo de efectos adversos graves

La exposición a la luz (tanto natural como artificial y fototerapia) de nutriciones parenterales (NP) que contienen aminoácidos y/o lípidos, y en particular si se les añaden vitaminas o elementos traza, produce peróxidos y otros productos de degradación, que pueden dar lugar a reacciones adversas graves en neonatos prematuros

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>
ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

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.



**Comunidad
de Madrid**