

# Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

## ACITRETINA: RIESGO DE TERATOGENICIDAD INCLUSO DOS AÑOS DESPUÉS DE TERMINADO EL TRATAMIENTO ORAL

**La agencia alemana de medicamentos (BfArM) ha recomendado que se amplíe hasta 3 años el tiempo posterior a la finalización de un tratamiento con acitretina (Neotigason®, Acitretina IFC®) para evitar un embarazo, por el riesgo de teratogenia que perdura más de los dos años que actualmente se recomiendan.**

La Agencia Alemana de Medicamentos (*Federal Institute for Drugs and Medical Devices, BfArM*) ha informado<sup>1</sup> en el pasado mes de julio de 2016 sobre el riesgo de teratogenicidad después, incluso, de dos años de terminado el tratamiento con **acitretina (Neotigason®, Acitretina IFC®)** en la mujer. Debido a lo anterior, se propone un periodo de prevención del embarazo de hasta tres años. Además se hace mención que el riesgo de acción teratogénica aumenta por el consumo de alcohol, incluso luego de dos meses después de terminado el tratamiento con el fármaco en mención, pues el alcohol induce la metabolización de la acitretina a **etretinato**, un retinoide muy lipofílico y extremadamente teratogénico<sup>1</sup>.

Acitretina es un fármaco retinoide, análogo sintético de la vitamina A, que se encarga de inhibir la proliferación de la psoriasis mediante la modulación de la producción de queratinocitos epidérmicos, por lo que está indicado para el tratamiento de la psoriasis severa<sup>2,3</sup>.

La teratogenia relacionada con la hipervitaminosis A, se manifiesta con defectos congénitos que incluyen las dismorfias craneofaciales como paladar alto y anoftalmia, anomalías de apéndices que incluyen sindactilia y ausencia de falanges terminales, malformaciones de la cadera, meningomielofalitis, meningoencefalitis y sinostosis múltiples<sup>4</sup>. Otros efectos adversos ya reportados para **acitretina** son: alopecia, piel atrófica, queilitis, piel fría y húmeda, diaforesis, desorganización de las uñas, piel seca, erupción eritematosa, paroniquia, descamación de la piel, prurito y urticaria<sup>5</sup>.

En España, existen comercializados dos medicamentos que contienen **acitretina** como principio activo, **Neotigason®** y **Acitretina Ind Farm Cantabria® EFG**. Estos medicamentos catalogados como de “Especial Control Médico” (ECM) debido a su riesgo teratogénico, están indicados, según sus fichas técnicas<sup>6</sup>, en:

- Formas graves y generalizadas de psoriasis refractarias.
- Psoriasis pustulosa de las manos y pies.
- Ictiosis congénita grave y dermatitis ictiosiforme.
- Líquen rojo plano en piel y membranas mucosas.
- Otras formas graves y refractarias de dermatitis caracterizadas por disqueratosis y/o hiperqueratosis.

### ■ RECOMENDACIONES

Se debe recordar mantener medidas anticonceptivas durante más de 2 años que se establecen en la ficha técnica

y prospecto. Deben ser 3 años para asegurar que no se den efectos teratogénicos con malformaciones congénitas, dado el tiempo prolongado de excreción de los metabolitos activos de la **acitretina**.

### Referencias

1. **BfArM**. Acitretin and teratogenicity: Extension of the period of pregnancy prevention to 3 years after end of treatment. Disponible en: <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/EN/RI/2016/ri-acitretin.html> (citado 02 noviembre 2016)
2. **Carretero G, Ribera M, et al**. Guidelines for the Use of Acitretin in Psoriasis. *Actas Dermo-sifiliográficas*. 2013; 104 (7): 598-616.
3. **Gollnick H, Bauer R**. Acitretin versus etretinate in psoriasis. *Journal of American Academy of Dermatology*. 1988; 9(3): 458-68.
4. **Katz HI, Waalen J**. Acitretin in psoriasis: An overview of adverse effect. *Journal of American Academy of Dermatology*. 1999; 41(3): 7-12.
5. **Stiefel Laboratories Inc**. SORIATANE(R) oral capsules, acitretin oral capsules [Internet]. Switzerland: Research Triangle Park; 2011. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=65896>
6. **MICROMEDEX**. Acitretin. Micromedex solutions.com. 2016. Disponible en: [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/956CAB/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/58B7C1/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFAActionId/evidencexpert.IntemmediateToDocumentLink?docId=1343&contentSetId=31&title=ACITRETIN&servicesTitle=ACITRETIN#](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/956CAB/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/58B7C1/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFAActionId/evidencexpert.IntemmediateToDocumentLink?docId=1343&contentSetId=31&title=ACITRETIN&servicesTitle=ACITRETIN#) (citado 02 noviembre de 2016).
7. **Acitretina IFC®**. Ficha técnica. Disponible en la web: [https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/74726/FichaTecnica\\_74726.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/74726/FichaTecnica_74726.html) (citado 02 noviembre 2016).

## RIESGO DE ROTURAS MUSCULARES ASOCIADAS AL USO DE ESTATINAS

**El centro de farmacovigilancia holandés, Lareb, ha recordado el riesgo de roturas musculares durante el tratamiento con estatinas. Las mialgias y miopatías asociadas al tratamiento pueden concluir en rhabdomiolisis que pueden poner en peligro la vida de los pacientes.**

El centro nacional de farmacovigilancia en Holanda, *Lareb*, ha recordado<sup>1</sup>, en su sección de notas informativas de su página web, el riesgo de roturas musculares durante el tratamiento con estatinas, fármacos indicados en los cuadros de hipercolesterolemia.

Las **estatinas** se utilizan en el tratamiento de la hiperlipidemia, en particular hipercolesterolemias. Se encuentran entre los fármacos más comúnmente recetados en todo el mundo y suelen ser bien tolerados. Sin embargo, el 10-15% de los usuarios de estatinas desarrollan efectos secundarios

músculo-esqueléticos relacionados con las estatinas. Estos efectos secundarios músculo-esqueléticos varían desde los calambres musculares temporalmente incapacitantes, y cuadros de mialgia, hasta cuadros de necrosis muscular o rhabdomiólisis graves y potencialmente mortales.

Hasta el momento no se ha descrito en la literatura una asociación entre el tratamiento con estatinas y la rotura de fibras musculares. Sin embargo, los datos reunidos en el centro holandés de farmacovigilancia sugieren una posible asociación entre la ruptura muscular y el uso de estatinas. En su base de datos holandesa con sospechas de reacciones adversas se han identificado quince casos de rotura muscular, asociados con el uso de estatinas. La ruptura muscular se produjo después de meses de uso de estatinas, tanto en hombres como en mujeres. Aunque en algunos pacientes, no se puede descartar que la medicación prescrita concomitantemente o el ejercicio podría haber contribuido a la aparición de rotura muscular miofibrilar, varios pacientes informaron específicamente que ocurrió durante las actividades diarias normales. Estos datos han motivado una publicación<sup>2</sup> reciente en el *British Journal of Clinical Pharmacology*. En este artículo también revisan los datos en la base de datos europea EudraVigilance, y hasta enero de 2016 existe un total de 165 notificaciones de sospechas de reacciones adversas del tipo de rotura muscular asociada a estatinas. En once de estos casos (excluidos los de Lareb) no se presentan tratamientos concomitantes o causas alternativas que expliquen la rotura. El valor de desproporcionalidad en la base de datos estimado por el *Reporting Odds Ratio* (ROR) es de 14,6 (IC95% 12,3-17,2) lo que indica un efecto de frecuencia inesperada.

## ■ RECOMENDACIONES

Los médicos y los demás profesionales sanitarios, y los pacientes deben ser conscientes de que el uso de estatinas puede conducir no sólo a las conocidas reacciones adversas musculoesqueléticas, sino que también puede conducir a la ruptura muscular.

**Nota:** en España están comercializadas las estatinas: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina.

## Referencias

1. Lareb. Muscle rupture associated with statin use. 3 October 2016. Disponible en: <http://www.lareb.nl/Nieuws/2016/Muscle-rupture-associated-with-statin-use> (consultado 02 noviembre 2016).
2. Ekhardt C, de Jong L, Gross-Martirosyan L, van Hunsel F. Muscle rupture associated with statin use. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 82 (2): 473-7.

## TESTOSTERONA, UNDECANOATO: RIESGO DE MICROEMBOLISMO PULMONAR Y DE POLICITEMIA RELACIONADOS CON LA SOLUCIÓN OLEOSA

**La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha difundido materiales informativos, dirigidos a los profesionales sanitarios, para minimizar el riesgo detectado**

## de microembolismos pulmonares y policitemias relacionados con la solución oleosa del medicamento Reandron® (undecanoato de testosterona). Se ofrecen orientaciones sobre cómo preparar la solución oleosa, cómo preparar al paciente y aspectos puntuales descriptivos de los cuadros de microembolismo pulmonar oleoso (MEPO) y policitemia.

La AEMPS ha elaborado materiales informativos<sup>1</sup> para los profesionales sanitarios sobre aspectos de seguridad del medicamento **Reandron® (undecanoato de testosterona)**.

Este medicamento, **undecanoato de testosterona** ("UT") es un preparado de testosterona de acción prolongada para el tratamiento del hipogonadismo masculino, confirmado tanto por síntomas clínicos como por análisis bioquímicos. La inyección intramuscular forma un depósito desde donde se libera el UT de forma gradual. Como resultado, los niveles séricos de testosterona del paciente se normalizan y se mantienen dentro del intervalo normal durante 10-14 semanas. Este medicamento es una solución oleosa que contiene 1000 mg de UT disueltos en 4 ml de aceite de ricino. Debe inyectarse exclusivamente por vía intramuscular y muy lentamente. La inyección intramuscular de soluciones oleosas requiere tomar precauciones especiales para prevenir la liberación accidental de la solución oleosa directamente en el sistema vascular.

Antes de administrar la inyección, compruebe que el paciente no presenta contraindicación alguna: carcinoma prostático andrógeno dependiente o carcinoma de glándula mamaria en hombres; que haya sufrido o sufra algún tumor hepático; hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Este medicamento no está indicado en mujeres.

En cuanto a problemas con la próstata, antes de iniciar el tratamiento con testosterona, todos los pacientes deben someterse a un examen exhaustivo de la próstata (tacto rectal y determinación sérica de PSA) con el fin de excluir el riesgo de un cáncer de próstata ya existente. Tras iniciar el tratamiento con testosterona, debe realizarse un seguimiento cuidadoso y de forma regular para detectar la presencia de enfermedad prostática de acuerdo con las directrices ya establecidas (tacto rectal y PSA sérico) a los 3-6 meses, a los 12 meses y, posteriormente, al menos una vez al año (dos veces al año en pacientes de edad avanzada y pacientes con factores de riesgo).

## ■ RECOMENDACIONES

### 1. Preparación de la inyección:

- Manipulación de la ampolla: la ampolla tiene una marca pre-cortada por debajo del punto coloreado, lo que facilita su apertura.
- Utilice las dos manos para abrir la ampolla: sujetar con una mano la parte inferior de la ampolla y utilizar la otra mano para presionar hacia fuera y romper la parte superior de la ampolla.
- Utilice una jeringa de 5 ml.
- Tamaños de aguja:
  - Para extraer la solución de la ampolla, utilice una aguja de calibre 18G (1,3 mm).
  - Utilice una jeringa de 5 ml y extraiga 4 ml de solución de Reandron® de la ampolla.

- Seleccione el tamaño de aguja adecuado de acuerdo con la masa muscular y la grasa de la región glútea del paciente.
- Los expertos recomiendan utilizar una aguja de 20G (0,9 mm), 21G (0,8 mm) o 22G (0,7 mm) para garantizar una inyección y deposición intramuscular lenta de este medicamento.

## 2. Preparación del paciente:

- Pida al paciente que se tumbe en una posición cómoda:
  - La inyección intramuscular profunda debe administrarse con el paciente tendido boca abajo.
  - La camilla debe estar completamente plana y el paciente debe mantener las manos bajo la cabeza.
  - Además, se debe indicar al paciente que permanezca quieto durante la inyección.
- Administración de la inyección: insertar la aguja con un ángulo de 90°
- Procedimiento de inyección paso a paso<sup>2</sup>:
  - El lugar más adecuado para la inyección intramuscular es el músculo glúteo medio localizado en el cuadrante superior externo de la nalga.
  - Debe procederse con precaución para evitar que la aguja penetre la arteria glútea superior y el nervio ciático. Este medicamento no debe dividirse en porciones y en ningún caso debe administrarse en la parte superior del brazo ni en el muslo.
  - Como todas las soluciones oleosas, debe inyectarse exclusivamente por vía intramuscular y muy lentamente.
  - Se recomienda inyectar este medicamento durante aproximadamente 2 minutos.
  - Después de seleccionar el lugar de inyección, debe limpiarse la zona con un antiséptico.
  - Si hay poca masa muscular, puede que necesite pellizcar hasta 2 o 3 pliegues del músculo glúteo para proporcionar más volumen y tejido donde insertar la aguja.
  - Inserte la aguja en la piel en un ángulo de 90° para asegurarse de que penetra profundamente en el músculo.
  - Sujete firmemente el cuerpo de la jeringa con una mano. Con la otra mano, tire del émbolo para comprobar si aspira sangre.
    - No continúe con la inyección si aparece sangre. Extraiga la aguja del paciente inmediatamente y sustitúyala.
    - Repita cuidadosamente los pasos anteriores para administrar la inyección.
  - Si no aspira sangre, mantenga la aguja en esa posición y procure no moverla.
  - Administre la inyección muy lentamente presionando el émbolo con suavidad a un ritmo constante hasta que se haya liberado toda la medicación (durante 2 minutos, preferiblemente).
  - Si es posible, utilice la mano libre para comprobar o explorar manualmente la formación del depósito de UT.
  - Retire la aguja.

Debe vigilar al paciente durante la inyección e inmediatamente después de cada inyección, con el fin de detectar rápidamente cualquier posible signo o síntoma indicativo de microembolismo pulmonar relacionado con la solución oleosa.

3. **Microembolismo pulmonar oleoso (MEPO).** La MEPO es una reacción a la inyección y está fisiopatológicamente relacionado con el síndrome de embolia grasa.

Puede producirse tras la liberación vascular o linfovascular directa de preparados oleosos, que llegan al pulmón a través de la circulación venosa y la sangre bombeada del ventrículo derecho. El microembolismo pulmonar relacionado con las soluciones oleosas puede dar lugar en casos raros a signos y síntomas como por ejemplo tos (o ganas de toser), disnea, sensación de malestar, hiperhidrosis, dolor torácico, mareos, parestesia o síncope. Estas reacciones pueden producirse durante o inmediatamente después de la inyección y son reversibles. El tratamiento es, por lo general de apoyo, mediante por ejemplo la administración de oxígeno suplementario. En ocasiones estos síntomas pueden ser difíciles de distinguir de una reacción alérgica que puede ocurrir con el uso de cualquier producto inyectable. Se han notificado sospechas de reacciones anafilácticas tras la inyección de este medicamento<sup>3,4</sup>.

4. **Hematocrito y hemoglobina.** El tratamiento con testosterona puede desarrollar **policitemia** de forma ocasional. Por tanto, está indicada una evaluación hematológica antes del tratamiento, a los 3-4 meses y a los 12 meses durante el primer año, y posteriormente una vez al año. Puede que sea necesario ajustar la dosis en caso de elevación del hematocrito y/o la hemoglobina<sup>3,4</sup>.

## Referencias:

1. **AEMPS.** Reandron®. Información de seguridad para el profesional sanitario. Abril 2016. Disponible en la web de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=verAnexo&CDolId=449> (consultado 02 noviembre 2016)
2. **Sartorius G, Fennell C, Spasevska S, et al.** Factors influencing time course of pain after depot oil intramuscular injection of testosterone undecanoate. *Asian J Androl.* 2010; 12(2): 227–33.
3. **Wang C, Eberhard Nieschlag E, Swerdloff R, et al.** Investigation, Treatment, and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations. *Eur Urol.* 2009; 55: 121–30.
4. **AEMPS.** Ficha Técnica de Reandron®. Disponible en la web: [https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/66470/FichaTecnica\\_66470.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/66470/FichaTecnica_66470.html) (consultado 02 noviembre 2016).

## INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PROCEDENTE DE LA EVALUACIÓN PERIÓDICA DE LOS DATOS DE FARMACOVIGILANCIA QUE DECIDE EL COMITÉ EUROPEO PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS EN FARMACOVIGILANCIA (PRAC)

**El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado cambios en la información autorizada de las fichas técnicas y de los prospectos de los medicamentos europeos por motivos de seguridad. Una vez que se revisan y evalúan de forma colaboradora entre todas las agencias nacionales los datos de los informes periódicos de seguridad (IPS, en inglés PSUR), se presentan los cambios y se acuerdan en las reuniones mensuales del PRAC. A continuación se muestran los últimos cambios acordados en el PRAC.**

El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado e informado<sup>1</sup> sobre los cambios en las fichas técnicas y los prospectos de los siguientes medicamentos que se describen en la **tabla 1**.

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos pueden consultarse en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos.

## Referencias:

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**. Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Boletín Mensual de la AEMPS, septiembre 2016, páginas 6 a 8. Disponible en la web: [https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2016/septiembre/docs/boletin-mensual\\_septiembre-2016.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2016/septiembre/docs/boletin-mensual_septiembre-2016.pdf) (consultado 02 noviembre 2016).

**TABLA 1: CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS**

Fármaco (medicamento)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Agomelatina (Thymanax<sup>®</sup>, Valdoxan<sup>®</sup>)</b>	<b>Retención urinaria</b>	Se ha identificado retención urinaria como nueva reacción adversa
<b>Antivirales de acción directa contra el Virus de la Hepatitis C (VHC) (boceprevir; daclatasvir; dasabuvir; elbasvir, grazoprevir; ledipasvir, sofosbuvir; ombitasvir, paritaprevir, ritonavir; simeprevir; sofosbuvir; sofosbuvir, velpatasvir)</b>	<b>Interacción con antagonistas de la vitamina K (Sintrom<sup>®</sup>, Aldocumar<sup>®</sup>)</b>	Se ha identificado la interacción entre antivirales directos frente al VHC y antagonistas de la vitamina K debido a los cambios en la función hepática durante el tratamiento con antivirales directos frente al VHC, se recomienda la monitorización estrecha del INR en los pacientes que toman ambos tipos de medicamentos. Dicha interacción reduce el índice internacional normalizado (INR).
<b>Apomorfina (Apo-Go Pen<sup>®</sup>, Apomorfina Archimedes<sup>®</sup>)</b>	<b>Síndrome de desregulación de dopamina, agresividad y agitación</b>	Se han identificado síndrome de desregulación de dopamina, agresividad, agitación como nuevas reacciones adversas. El síndrome de desregulación de dopamina (SDD) es un trastorno adictivo que tiene como consecuencia el uso consumo excesivo del medicamento en algunos pacientes tratados con apomorfina. Antes de iniciar el tratamiento se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores del posible riesgo de desarrollar el SDD.
<b>Benazepril (Cibacen<sup>®</sup>; y en asociación con HTZ Cibadrex<sup>®</sup>)</b>	<b>Nuevas interacciones</b>	Se han identificado nuevas interacciones de benazepril con otros medicamentos (ciclosporina, heparina, AINES e inhibidores mTOR).
<b>Bencidamina (Rosalgín<sup>®</sup>, Tantum Verde<sup>®</sup>, Tantum Bucal<sup>®</sup>)</b>	<b>Reacciones anafilácticas y sobredosis</b>	Se han identificado reacciones anafilácticas y reacciones de hipersensibilidad como nuevas reacciones adversas. Adicionalmente en la literatura se han notificado casos de ingestión accidental de cantidades elevadas de bencidamina y pudiendo aparecer reacciones de tipo gastrointestinal y psiquiátrico
<b>Bimatoprost/ timolol solución oftálmica (Ganfort<sup>®</sup> colirio)</b>	<b>Reacciones de hipersensibilidad</b>	Se han identificado reacciones de hipersensibilidad (incluidos signos y síntomas de dermatitis alérgica, angioedema, alergia ocular) como nueva reacción adversa. También se incluyen insomnio, pesadillas, disgeusia, bradicardia, alopecia y fatiga como nuevas reacciones adversas.
<b>Bosentan (Stayveer<sup>®</sup>, Tracleer<sup>®</sup> y EFG)</b>	<b>Visión borrosa</b>	Se ha identificado visión borrosa como nueva reacción adversa en pacientes con asma moderada-severa y urticaria crónica espontánea (UCE).
<b>Bromuro de umeclidinio/ vilanterol (Anoro<sup>®</sup> inhalador)</b>	<b>Reacciones adversas urinarias</b>	Se han identificado retención urinaria, obstrucción de la vejiga y disuria como nuevas reacciones adversas.
<b>Clofarabina (Evoltra<sup>®</sup> inyectable)</b>	<b>Fallo renal</b>	Se ha identificado riesgo de fallo renal y fallo renal agudo como nueva reacción adversa asociada a clofarabina. Se debe vigilar la función renal en los pacientes tratados para detectar la posible toxicidad renal y suspender el tratamiento si fuese necesario con <b>clofarabina (Evoltra<sup>®</sup> inyectable)</b> .
<b>Cobicistat (Tybost<sup>®</sup>; y en asociaciones: Evotaz<sup>®</sup>, Genvoya<sup>®</sup>, Rezostat<sup>®</sup>, Stribild<sup>®</sup>)</b>	<b>Interacción con corticoides</b>	El uso concomitante de medicamentos que contienen <b>cobicistat</b> junto con corticoides metabolizados por el CYP3A ( <b>fluticasona propionato</b> y otros corticoides inhalados o nasales) puede aumentar el riesgo de desarrollar insuficiencia suprarrenal y síndrome de Cushing. Los medicamentos que contienen <b>cobicistat</b> pueden interactuar con corticoides y conducir a la supresión adrenal. No se recomienda el uso concomitante de <b>cobicistat</b> y corticoides metabolizados por el CYP3A excepto que los beneficios esperados superen los riesgos potenciales, en cuyo caso se debe vigilar la aparición de efectos sistémicos del corticoide. En estos casos se recomienda el uso de un corticoide no metabolizado por el CYP3A, particularmente en un uso del corticoide a largo plazo.

**TABLA 1: CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS (Cont.)**

Fármaco (medicamento)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Dextrometorfano (Romilar<sup>®</sup>, Aritos<sup>®</sup>, Aurotos<sup>®</sup>, Bicasan<sup>®</sup>, Bisolvon Antitusivo<sup>®</sup>, Formulatus<sup>®</sup>, Frenatus<sup>®</sup>, Fritisil<sup>®</sup>, Iniston Antitusivo<sup>®</sup>, Laitos<sup>®</sup>, Normotus<sup>®</sup>, Notus Antitusivo<sup>®</sup>, Novagg Tuss<sup>®</sup>, Tip Pastillas<sup>®</sup>,...)</b>	<b>Abuso y nuevas interacciones</b>	<p>Se han notificado casos de consumo excesivo de dextrometorfano. Se recomienda especial precaución en adolescentes y adultos jóvenes, así como en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o sustancias psicoactivas.</p> <p>El dextrometorfano se metaboliza por el citocromo hepático P450 <b>2D6</b>. Se ha estimado que el 10% de la población es metabolizadora lenta de esta enzima. Los metabolizadores lentos y los pacientes que usen inhibidores de <b>CYP2D6</b> de forma concomitante pueden experimentar efectos del dextrometorfano aumentados o prolongados. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6, o usan inhibidores de CYP2D6.</p> <p>El uso concomitante de inhibidores potentes de la enzima CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de dextrometorfano en el cuerpo a niveles varias veces por encima de lo normal. Esto aumenta el riesgo del paciente de padecer efectos tóxicos del dextrometorfano (agitación, confusión, temblor, insomnio, diarrea y depresión respiratoria) y síndrome serotoninérgico. La fluoxetina, paroxetina, quinidina y terbinafina son <b>inhibidores potentes de la enzima CYP2D6</b>. Las concentraciones plasmáticas del dextrometorfano aumentan hasta 20 veces con el uso concomitante de quinidina, lo que incrementa los efectos adversos del medicamento en el SNC. La amiodarona, flecainida, propafenona, sertralina, bupropión, metadona, cinacalcet, haloperidol, perfenazina y tioridazina también tienen efectos similares en el metabolismo del dextrometorfano. Si es necesario el uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y dextrometorfano, el paciente debe ser controlado y puede ser necesario reducir la dosis de dextrometorfano.</p>
<b>Fondaparinux sódico (Arixtra<sup>®</sup>)</b>	<b>Reacciones alérgicas</b>	Se han identificado reacciones alérgicas como nuevas reacciones adversas (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide).
<b>Furosemida (Seguril<sup>®</sup> y EFG) y espironolactona (Aldactone<sup>®</sup> y EFG)</b>	<b>Hiperpotasemia grave</b>	El uso concomitante de furosemida y espironolactona con medicamentos conocidos por provocar hiperpotasemia con espironolactona pueden causar hiperpotasemia grave. Además de otros medicamentos conocidos por causar hiperpotasemia el uso concomitante de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) con espironolactona puede causar hiperpotasemia clínicamente relevante.
<b>lomeprol (lomeron<sup>®</sup>)</b>	<b>Anemia hemolítica</b>	Se ha identificado anemia hemolítica como nueva reacción adversa.
<b>Lenalidomida (Revlimid<sup>®</sup>)</b>	<b>Hemofilia</b>	Teniendo en cuenta los casos con acontecimientos que cronológicamente sugieren una relación causal entre lenalidomida y la hemofilia adquirida, así como la retirada y la reexposición positivas, se sugiere claramente una relación causal entre la hemofilia adquirida y lenalidomida y se requiere la consecuente actualización de la información del producto.
<b>Liraglutida (Saxenda<sup>®</sup>, Victoza<sup>®</sup>)</b>	<b>Aumento de los niveles de lipasa y amilasa</b>	Se han identificado aumento de lipasa y aumento de amilasa como nuevas reacciones adversas.
<b>Minoxidil (Loniten<sup>®</sup> comp, Regaine<sup>®</sup> tópico, Regaxidil<sup>®</sup> tópico y genéricos tópicos)</b>	<b>Reacciones alérgicas</b>	Se han identificado reacciones alérgicas que incluyen angioedema como nueva reacción adversa.
<b>Omalizumab (Xolair<sup>®</sup>)</b>	<b>Lupus eritematoso sistémico</b>	Se ha identificado lupus eritematoso sistémico como nueva reacción adversa.
<b>Sofosbuvir (Sovaldi<sup>®</sup>; y en asociación: Epilusa<sup>®</sup>, Harvoni<sup>®</sup>)</b>	<b>Bradicardia</b>	Puede producirse riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardiaco cuando se administra sofosbuvir junto con otro antiviral de acción directa y amiodarona. Amiodarona solo debe administrarse a pacientes que toman sofosbuvir y otro antiviral directo cuando no se pueda utilizar otro tratamiento antiarrítmico.

TABLA 1: CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS (Cont.)

Fármaco (medicamento)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Tecneio mebrotfenina (Bridatec®, Cholediam®)	Reacciones de hipersensibilidad	Se han identificado reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas como nuevas reacciones adversas. Si ocurren reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, la administración del medicamento debe interrumpirse inmediatamente e iniciarse tratamiento intravenoso si fuera necesario. Para permitir actuar de forma inmediata en caso de emergencia, deben estar disponibles inmediatamente los medicamentos y equipo necesarios tales como tubo endotraqueal y respirador.

## IMPORTANTE

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H.

### ¿QUÉ NOTIFICAR?

Se deben notificar las **sospechas de RAM**:

- con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS,
- principalmente las **RAM ‘graves’** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicamente importantes y las transmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o **RAM ‘inesperadas’** de cualquier medicamento,
- con medicamentos de **‘seguimiento adicional’** (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido ( ) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con triángulo negro en la web de la AEMPS, en la sección de CIMA con criterio de búsqueda del “Triángulo negro”: <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
- las que sean consecuencia de **‘errores de medicación’**, que ocasionen daño en el paciente,
- las originadas por **‘interacciones’** con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

### ¿CÓMO NOTIFICAR?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las ‘tarjetas amarillas’. Consulte en este directorio su **Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente**.

**NUEVO MÉTODO:** se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para **ciudadanos**, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

### ¿DÓNDE CONSEGUIR TARJETAS AMARILLAS?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del “Catálogo de Medicamentos” y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf).

### ¿DÓNDE CONSULTAR LAS FICHAS TÉCNICAS Y PROSPECTOS DE LOS MEDICAMENTOS?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es> >> seleccionando >> **“CIMA: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS, Humanos”**, se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT Plus.

**NOTA:** la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.