

# Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz\*

## RIESGO DE DAÑO GRAVE, INCLUSO MORTAL, EN NIÑOS AMAMANTADOS POR MADRES TRATADAS CON METADONA

**La agencia de Canadá ha anunciado un posible vínculo entre la exposición en niños a la metadona (Eptadone®, Metasedín®, Misyo® y formulación magistral) a través de la leche materna y el riesgo de daños graves (incluida la muerte) durante el periodo de lactancia materna.**

La agencia *Health Canada*, responsable de los medicamentos en ese país norteamericano, ha informado<sup>1</sup> del riesgo de daño grave en niños amamantados por madres que reciben tratamiento con metadona (Eptadone®, Metasedín®, Misyo® y formulación magistral).

La metadona se usa para tratar la adicción a los opioides, como la heroína, en adultos. Funciona al prevenir los síntomas de abstinencia.

*Health Canada* revisó un artículo<sup>2</sup> publicado que informó de dos casos canadienses de muerte en niños que tenían niveles plasmáticos elevados de metadona, porque estaban siendo amamantados por madres que recibían tratamiento para la adicción a los opioides.

*Health Canada* también revisó 13 casos internacionales de toxicidad por metadona en niños expuestos a través de la leche materna, en 10 de los cuales se notificó la muerte de los niños. En 12 de estos casos se encontró un posible vínculo entre la metadona y el riesgo de daño grave en los niños.

La revisión de *Health Canada* de la información disponible encontró que puede haber un vínculo entre la metadona y el riesgo de daño grave en los niños amamantados por madres que toman metadona. Pequeñas cantidades de metadona pueden pasar a los niños a través de la leche materna. Las pautas de tratamiento canadienses e internacionales para la adicción a los opioides fomentan la lactancia materna de las madres en los programas de mantenimiento con metadona, aunque tanto las madres como los niños deben ser vigilados de cerca<sup>3</sup>.

### ■ RECOMENDACIONES

Los beneficios y riesgos de la lactancia materna durante el tratamiento de mantenimiento con metadona deben considerarse cuidadosamente.

- *Health Canada* recomienda a los consumidores y profesionales sanitarios que informen sobre cualquier efecto secundario relacionado con el uso de estos u otros productos para la salud.
- *Health Canada* continuará monitoreando la información de seguridad relacionada con la metadona,

como lo hace con todos los productos de salud en el mercado canadiense, para identificar y evaluar los daños potenciales.

- *Health Canada* tomará las medidas apropiadas y oportunas siempre y cuando se identifiquen nuevos riesgos para la salud.
- *Health Canada* trabajará con los laboratorios fabricantes de los medicamentos que contienen metadona para reforzar la información del medicamento, para advertir del riesgo de daño grave.

En algunas de las fichas técnicas de los medicamentos españoles con **metadona (Eptadone®)** se indica lo siguiente:

**Lactancia:** *la metadona se excreta en la leche materna y puede provocar depresión respiratoria en el recién nacido. Normalmente no se recomienda la lactancia materna. No obstante, se sugiere una atenta valoración de los beneficios y de los riesgos caso a caso, teniendo en cuenta que la metadona podría prevenir la posibilidad de un síndrome de sobredosis en el recién nacido.*

### Referencias

1. Summary Safety Review - Methadone and Metadol-D - Assessing the potential risk of serious harm in children exposed to methadone through breast milk. Health Canada, 03 de agosto de 2018. Disponible en la web: <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00194> (consultado 28 noviembre 2018).
2. Madadi P, Kelly L, Ross C, Kepron C, Edwards J, Koren G. Forensic Investigation of Methadone Concentrations in Deceased Breastfed Infants. *Journal of Forensic Sciences* 2016;61:1-5
3. College of Physicians and Surgeons of Ontario: Methadone Maintenance Treatment Program Standards and Clinical Guidelines. 4th Edition February 2011. Disponible en la web: <https://www.cpsso.on.ca/uploadedFiles/members/MMT-Guidelines.pdf> (consultado 28 noviembre 2018).

## RIESGO POTENCIAL DE GRAVES REACCIONES DÉRMICAS CON ERIBULINA

**La agencia de Canadá ha revisado el riesgo de reacciones cutáneas severas asociadas a la utilización de eribulina (Halaven®). Después de evaluar un caso notificado de eritema multiforme, la agencia de Canadá mantiene la información sobre este tipo de reacciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica, ya incluida en la información para prescribir, equivalente a la ficha técnica europea.**

La agencia *Health Canada*, responsable de los medicamentos en ese país norteamericano, ha informado<sup>1</sup> de la evaluación y revisión de los casos graves de reacciones cutáneas (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*,

\* Consultor en Farmacovigilancia (mmadurgasanz@gmail.com)

SCAR) con el uso de **eribulina (Halaven®)**, a raíz de una notificación canadiense de eritema multiforme que fue un caso potencial de SCAR.

**Eribulina (Halaven®)** es un medicamento de prescripción médica que está indicado para tratar varios tipos de cáncer de mama y cáncer de tejidos blandos (liposarcomas).

No hay notificaciones canadienses de SCAR. Esta revisión de seguridad analizó 22 casos internacionales de SCAR con el uso de **eribulina (Halaven®)**, tomados de la base de datos global de seguridad del laboratorio fabricante. De estos 22 casos, se encontró que cinco casos estaban posiblemente relacionados con el uso de **eribulina (Halaven®)**.

Tanto el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) como la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) ya se han incluido en la información de seguridad del producto de *Health Canada*, por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y por la FDA de los Estados Unidos. En Japón también se identificaron casos de SCAR<sup>2</sup>.

La revisión de *Health Canada* concluyó que no había pruebas suficientes para establecer un vínculo directo entre el uso de **eribulina (Halaven®)** y el riesgo potencial de SCAR. La información actual de seguridad del producto cubre el riesgo potencial de SCAR y no se requieren advertencias adicionales.

## ■ RECOMENDACIONES

La revisión de *Health Canada* concluyó que no había pruebas suficientes para establecer un vínculo directo entre el uso de **eribulina (Halaven®)** y el riesgo potencial de SCAR. La información actual de seguridad del producto cubre el riesgo potencial de SCAR y no se requieren advertencias adicionales. La agencia *Health Canada*:

- Recomienda a los consumidores y profesionales de la salud que informen cualquier efecto secundario relacionado con el uso de este medicamento.
- Continuará monitoreando la información de seguridad que involucra a **eribulina (Halaven®)**, como lo hace con todos los medicamentos en el mercado canadiense, para identificar y evaluar los daños potenciales.
- Tomará las medidas oportunas y apropiadas cuando se identifiquen nuevos riesgos para la salud.

## Referencias

1. Summary Safety Review. Halaven (eribulin mesylate) - Assessing the potential Risk of severe skin side effects. Health Canada, 12 de marzo de 2018. Disponible en la web: <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00194> (consultado 28 noviembre 2018).
2. Riesgos de síndrome oculomucocutáneo (síndrome de Stevens-Johnson) y eritema multiforme en Japón. WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2016: (2): 6. Disponible en la web: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255494/WPN-2016-02-eng.pdf?sequence=1> (consultado 28 noviembre 2018).

## LAMOTRIGINA Y CASOS NOTIFICADOS DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA A NIVEL INTERNACIONAL: CANADÁ Y EUROPA

**La agencia reguladora de medicamentos de Canadá, ha informado del riesgo de grave reacción adversa asociada a tratamientos con lamotrigina: casos de linfocitosis hemofagocítica, con un inicio tardío de los síntomas (aproximadamente 1 a 4 semanas). La tasa de supervivencia de los pacientes se estimó en menos del 10% antes de la terapia inmunomoduladora.**

La agencia de medicamentos de Canadá, *Health Canada*, ha informado<sup>1</sup> de la identificación de casos internacionales de linfocitosis hemofagocítica (HLH del inglés *hemophagocytic lymphohistiocytosis*) sospechosos de estar asociados con tratamiento con lamotrigina.

La **lamotrigina (Crisomet®, Labileno®, Lamictal® y EFG)** es un agente anticonvulsivante derivado de feniltriazina<sup>2</sup>. Se piensa que estabiliza las membranas neuronales bloqueando los canales de sodio sensibles al voltaje, que inhiben la liberación de neurotransmisores de aminoácidos excitadores (por ejemplo, glutamato, aspartato) que se cree que juegan un papel en la generación y propagación de las crisis epilépticas. La **lamotrigina** está indicada para su uso como monoterapia después de la retirada de fármacos antiepilépticos concomitantes y como terapia complementaria para el tratamiento de la epilepsia en pacientes que no están controlados satisfactoriamente con la terapia convencional. También está indicado como terapia complementaria para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut. La **lamotrigina** ha estado en el mercado canadiense desde el 31 de diciembre de 1995. Ha habido aproximadamente un millón de recetas de **lamotrigina** en Canadá cada año durante los últimos 5 años<sup>3</sup>.

La HLH es un trastorno hematológico poco frecuente y potencialmente mortal caracterizado por una activación inmune extrema que produce inflamación patológica<sup>4,5</sup>. La función defectuosa de las células citotóxicas junto con la proliferación y activación descontroladas de macrófagos conduce a una producción excesiva de citoquinas, desregulación del sistema inmunológico y en última instancia, daños en tejidos y órganos. Clínicamente, la HLH se caracteriza por fiebre, erupción cutánea, síntomas neurológicos, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía y citopenias, entre otros<sup>4,6</sup>. Los signos y síntomas clínicos son relativamente inespecíficos y se superponen con otras enfermedades; por lo tanto, el diagnóstico a menudo se retrasa<sup>6</sup>. La HLH también se puede confundir con otras reacciones adversas graves relacionadas con el sistema inmunitario, como la Reacción de Medicamentos con Eosinofilia y los Síntomas Sistémicos (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). La HLH se diferencia generalmente de otros trastornos inmunitarios intrínsecos y reactivos por la gravedad de la inflamación patológica<sup>4</sup>. Hay dos tipos de HLH:

genética y adquirida<sup>7</sup>. El tipo genético generalmente se diagnostica en la infancia, con una causa genética primaria. La HLH adquirida puede ocurrir a cualquier edad secundaria a infecciones, enfermedades autoinmunes y tumores malignos.

Desde diciembre de 1994 hasta septiembre de 2017, se identificaron 8 casos de HLH confirmados, o presuntos, asociados con el uso de **lamotrigina** en niños y adultos en todo el mundo a partir de otras agencias reguladoras y la literatura científica<sup>8-11</sup>. Al 30 de junio de 2018, no se han identificado casos canadienses. Todos los casos internacionales resultaron ser graves y requirieron hospitalización. En 7 casos, los pacientes mejoraron después del tratamiento de HLH y la suspensión de **lamotrigina**. Un caso tuvo un desenlace fatal. Todos los pacientes tuvieron biopsias de médula ósea positivas compatibles con hemofagocitosis y todos los casos tuvieron una relación temporal plausible con el inicio de **lamotrigina**.

La HLH inducida por **lamotrigina** se considera una reacción adversa grave con un inicio tardío de los síntomas (aproximadamente 1 a 4 semanas)<sup>2</sup>. La tasa de supervivencia de los pacientes se estimó en menos del 10% antes de la terapia inmunomoduladora<sup>4,6</sup>. Dado el la progresión rápida y la gravedad de la HLH, el diagnóstico y el tratamiento tempranos son fundamentales para la supervivencia del paciente<sup>4-6</sup>.

Si bien el número de casos identificados hasta la fecha es bajo, los profesionales de la salud deben conocer este riesgo potencial. En consecuencia, las secciones Advertencias y precauciones, Reacciones adversas (Reacciones adversas a medicamentos posteriores a la comercialización) e Información al consumidor de la monografía canadiense de medicamentos con **lamotrigina** se han actualizado para incluir el riesgo de HLH. Simultáneamente, en la Unión Europea también se ha incluido recientemente [ver comentario siguiente de **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)**]

## ■ RECOMENDACIONES

Los profesionales sanitarios deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones que se incluirán en la monografía para prescribir o ficha técnica<sup>2</sup>:

- Se ha producido una linfocitosis hemofagocítica (HLH) en pacientes pediátricos y adultos que toman **lamotrigina** para diversas indicaciones, y se desarrollan en aproximadamente 1 a 4 semanas después del inicio de la **lamotrigina**.
- La HLH es un trastorno potencialmente mortal de la activación inmune patológica caracterizada por signos y síntomas clínicos de inflamación sistémica extrema, y se asocia con altas tasas de mortalidad si no se reconoce y trata de forma temprana.
- Los hallazgos comunes de HLH incluyen erupción cutánea, fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, síntomas neurológicos, ferritina

sérica alta, pruebas anormales de función renal y hepática y anomalías de la coagulación.

- Los pacientes que desarrollan estos signos y síntomas deben ser evaluados de inmediato y debe considerarse un diagnóstico de HLH. El tratamiento con **lamotrigina** debe interrumpirse a menos que se pueda establecer una etiología alternativa.
- La dosis inicial recomendada y las dosis posteriores de **lamotrigina** no deben superarse.

## Referencias

1. Health Canada. Lamotrigine and international reports of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). Health Product InfoWatch – November 2018: pag 3. Disponible en la web de Health Canada: <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-november-2018/hpiw-ivps-2018-11-eng.pdf> (consultado 29 de noviembre de 2018).
2. Lamictal (lamotrigine) [product monograph]. Mississauga (ON): GlaxoSmithKline Inc.; 2018.
3. IQVIA, Canadian CompuScript Audit, years 2013 to 2017. Copyright 2018, reprinted with permission. All rights reserved.
4. Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015; 2015: 177-82.
5. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. J Blood Med 2014; 5:69-86.
6. McClain KL, Allen CE. Chapter 71. Inflammatory and malignant histiocytosis. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al., editors. Williams Hematology. 9th ed. New York (NY): McGraw-Hill; 2016.
7. Malinowska I, Machaczka M, Popko K. Hemophagocytic syndrome in children and adults. Arch Immunol Ther Exp 2014;62(5): 385-94.
8. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious immune system reaction with seizure and mental health medicine lamotrigine (Lamictal). Silver Spring (MD): U. S. Food and Drug Administration; 2018 April 25. (consultado 29 octubre 2018).
9. Gümüş H, Kumandaş S, Per H, et al. Hemophagocytic syndrome associated with high-dose lamotrigine. Pediatr Int 2007; 49(5):672-3.
10. Yang YC, Jou ST, Chang YH, et al. Hemophagocytic syndrome associated with antiepileptic drug. Pediatr Neurol 2004; 30(5):358-60.
11. Ignaszewski M, Ignaszewski MJ, Kohlitz P. Lamotrigine-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Am J Ther 2017; 24(4): e493.

## 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 los datos de los informes periódicos de seguridad (IPS; en inglés PSUR), de forma colaboradora entre todas las 28 agencias nacionales, se presentan los cambios y se acuerdan en las reuniones mensuales del PRAC. A continuación se muestran los últimos cambios de información de seguridad acordados recientemente en el PRAC.**

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado los cambios en las fichas técnicas y los prospectos de los siguientes medicamentos que se describen en la **Tabla 1**, según informa<sup>1</sup> la AEMPS en su Boletín

Mensual de septiembre de 2018. 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 sobre Medicamentos de uso Humano, septiembre 2018, páginas 9 a 13. Disponible en la web de la AEMPS: [https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/septiembre/docs/boletin-mensual-MUH\\_septiembre-2018.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/septiembre/docs/boletin-mensual-MUH_septiembre-2018.pdf) (consultado 28 noviembre 2018).

TABLA 1. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS		
Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Alemtuzumab (Lemtrada®)</b>	<b>Infección por citomegalovirus</b>	Se han identificado casos de infección por citomegalovirus (CMV), incluida la reactivación, en pacientes tratados con <b>alemtuzumab</b> . La mayoría de los casos se produjeron en los 2 meses siguientes a la administración de <b>alemtuzumab</b> . Tras la revisión de los casos notificados, de la literatura publicada y la evaluación de la plausibilidad biológica de la asociación, se ha concluido que la infección/ reactivación de la infección por CMV se puede asociar al uso de <b>alemtuzumab</b> . Antes del inicio el tratamiento, se debe considerar la evaluación del estado serológico inmunitario de acuerdo a las directrices locales.
<b>Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína (▼ NexoBrid®)</b>	<b>Modificación de las instrucciones</b>	Durante la evaluación del último informe periódico de seguridad (IPS), se identificaron dos casos de sangrado de incisiones de escarotomía tras la aplicación de <b>NexoBrid®</b> cerca de las incisiones de escarotomía. En ambos casos no se usó aislamiento para proteger las incisiones de escarotomía durante la aplicación de <b>NexoBrid®</b> . Debido a la relación temporal, parece posible una relación causal con la administración de <b>NexoBrid®</b> en los dos casos. Por lo tanto, las zonas de escarotomía tratadas previamente se deben proteger de <b>NexoBrid®</b> mediante una barrera/vendaje de material graso para evitar no solo la irritación, sino también el sangrado de la herida.
<b>Dimetilfumarato (Tecfidera®, Skilarence®)</b>	<b>Púrpura trombocitopénica inmune y trombocitopenia</b>	No se hacen comentarios específicos al respecto.
<b>Duloxetina (Cymbalta®, Dulotex®, Oxitril®, Uxagam®, Xeristar®)</b>	<b>Enfermedad pulmonar intersticial</b>	No se hacen comentarios específicos al respecto.
<b>Fluoroquinolonas para uso sistémico e inhalado (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, por vía sistémica (oral y parenteral) y por inhalación)</b>	<b>Aneurisma y disección aórticos</b>	Estudios epidemiológicos han mostrado un aumento del riesgo de aneurisma y disección aórticos tras la administración de fluoroquinolonas en comparación con pacientes que no recibieron antibiótico o que utilizaron amoxicilina, en particular en población de edad avanzada. Este efecto es probablemente un efecto de clase similar al efecto producido por las fluoroquinolonas en el tejido tendinoso. Por consiguiente, las fluoroquinolonas solo se deben utilizar tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de aneurisma, en pacientes diagnosticados de aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos que predispongan para aneurisma y disección aórticos (por ejemplo, síndrome de Marfan, síndrome vascular de Ehlers-Danlos, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, hipertensión, aterosclerosis conocida). Se debe indicar a los pacientes que consulten de inmediato a un médico en un servicio de urgencias en caso de dolor abdominal, torácico o de espalda repentino. [ver Cartas de seguridad a los profesionales sanitarios ( <b>DHPC</b> ), de octubre de 2018; <b>PAM</b> num 418]

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Hidroclorotiazida (Esidrex®, Hidrosaluretil® y EFG)</b>	<b>Cáncer de piel no melanoma en tratamientos a largo plazo</b>	<p>Los resultados de dos estudios farmacoepidemiológicos llevados a cabo con el Registro Nacional Danés de cáncer, mostraron un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] tras la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ). Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.</p> <p>Por ello, se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que acudan a revisiones cutáneas periódicas y que informen inmediatamente a su médico si observan cualquier lesión de la piel. Asimismo, se les indicará que limiten la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección solar adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones cutáneas sospechosas se evaluarán de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.</p> <p>[ver Nota Informativa de la AEMPS MUH (FV) 13/2018; <b>PAM</b> número 418]</p>
<b>Hidroxicarbamida (Hydra®, Siklos®)</b>	<b>Cáncer de piel y enfermedad pulmonar intersticial</b>	<p>Se han notificado casos de cáncer de piel en pacientes que recibían hidroxicarbamida, incluso años después de la suspensión del tratamiento. Se debe aconsejar a los pacientes que se protejan la piel frente a la exposición solar. Además, los pacientes deben hacerse autoinspecciones de la piel durante y tras la suspensión del tratamiento con hidroxicarbamida y someterse a revisiones de neoplasias malignas secundarias durante las visitas de seguimiento de rutina.</p> <p>Asimismo, se han identificado casos de enfermedad pulmonar intersticial, como fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, neumonitis y alveolitis/ alveolitis alérgica en pacientes que recibían tratamiento para neoplasias mieloproliferativas, y puede estar asociada a desenlace mortal. Los profesionales sanitarios deben vigilar atentamente, investigar y tratar a aquellos pacientes que presenten pirexia, tos, disnea u otros síntomas respiratorios. La suspensión inmediata de hidroxicarbamida y el tratamiento con corticosteroides mejoró la evolución del paciente.</p>
<b>Hierro, preparados parenterales (▼ Cosmofer®, ▼ Ferinject®, ▼ Feriv®, ▼ Monoferro®, ▼ Venofer®)</b>	<b>Enfermedades pseudogripales cuya aparición puede variar de algunas horas a varios días</b>	No se hacen comentarios específicos al respecto.
<b>Ipilimumab (Yervoy®)</b>	<b>Infección gastrointestinal por citomegalovirus (CMV)</b>	<p>Se han notificado casos de infección/reactivación de la infección por CMV en pacientes con colitis relacionada con el sistema inmune refractaria a los corticosteroides. En pacientes que presentan diarrea o colitis se debe realizar un estudio en heces para descartar causas infecciosas u otras causas alternativas.</p> <p>Del mismo modo, se debe valorar el uso de un agente inmunosupresor alternativo al régimen de corticosteroides en la colitis relacionada con el sistema inmunitario refractaria a los corticosteroides si se excluyen otras causas (incluida la infección/reactivación del CMV evaluada mediante PCR viral en biopsia y otras etiologías víricas, bacterianas y parasitarias).</p>
<b>Lamotrigina (Crisomet®, Labileno®, Lamictal® y EFG)</b>	<b>Alteración arritmogénica y linfocitosis hemofagocítica</b>	<p>En pacientes tratados con lamotrigina, se ha notificado alteración arritmogénica del segmento ST y la onda T y de un patrón típico de ECG de Brugada. El uso de lamotrigina se debe considerar de manera cuidadosa en pacientes con síndrome de Brugada.</p> <p>Se han notificado casos de linfocitosis hemofagocítica (LHH) en pacientes que están tomando lamotrigina. El LHH se caracteriza por signos y síntomas como fiebre, erupción, síntomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, ferritina en suero elevada, hipertrigliceridemia y anomalías de la función hepática y la coagulación. En general, los síntomas se producen dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento; la LHH puede ser potencialmente mortal. Evaluar de inmediato a los pacientes que desarrollan estos signos y síntomas y considerar un diagnóstico de LHH. El tratamiento con <b>lamotrigina</b> se debe suspender de manera inmediata a menos que se pueda establecer una causa alternativa.</p> <p>Se debe informar a los pacientes de los síntomas asociados con la LHH y se les debe indicar que busquen atención médica de manera inmediata si experimentan estos síntomas mientras reciben tratamiento con lamotrigina.</p> <p>[ver páginas anteriores]</p>

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones		
<b>Mizolastina (Mizolen<sup>®</sup>, Zolistan<sup>®</sup>)</b>	<b>Vómitos</b>	No se hacen comentarios específicos al respecto.		
<b>Nivolumab (▼ Apdivo<sup>®</sup>)</b>	<b>Trastornos pericárdicos</b>	No se hacen comentarios específicos al respecto.		
<b>Paroxetina (Arapaxel<sup>®</sup>, Daparox<sup>®</sup>, Frosinor<sup>®</sup>, Motivan<sup>®</sup>, Seroxat<sup>®</sup>, Xetin<sup>®</sup> y EFG)</b>	<b>Bruxismo</b>	No se hacen comentarios específicos al respecto.		
<b>Ponatinib (Iclusig<sup>®</sup>)</b>	<b>Síndrome de encefalopatía posterior reversible</b>	Se han notificado casos posautorización de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con <b>ponatinib</b> . El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentar señales y síntomas como convulsiones, cefalea, disminución en el estado de alerta, trastornos mentales, pérdida de visión y otras alteraciones visuales y neurológicas. Si se diagnostica, se debe interrumpir el tratamiento de <b>ponatinib</b> y reanudarlo solo una vez que el episodio se haya resuelto y en caso de que la mejora ofrecida por el tratamiento continuado compense el riesgo de sufrir un SEPR. La ficha técnica de <b>ponatinib</b> se actualizará para incluir esta nueva información.		
<b>Propofol (Diprivan<sup>®</sup>, Recofol<sup>®</sup> y EFG)</b>	<b>Síndrome por infusión de propofol</b>	El síndrome por infusión de propofol (SIP) es un efecto adverso infrecuente pero potencialmente mortal del propofol que se ha descrito en la información sobre el producto y en la literatura científica, aunque probablemente esté infradiagnosticado en la práctica clínica. Tanto en la bibliografía como a través de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, se han descrito casos, entre los que destacan dos con desenlace mortal en pacientes con factores de riesgo conocidos de SIP, el PRAC considera necesario actualizar la información sobre el producto de los medicamentos que contienen propofol. Se debe interrumpir inmediatamente la perfusión de propofol y cambiar a otro sedante ante el primer signo de aparición de síntomas de SIP (y no solo una reducción de la dosis, como se indicaba hasta ahora en la información del producto).		
<b>Rosuvastatina (Alzil<sup>®</sup>, Arroxx<sup>®</sup>, Crestor<sup>®</sup>, Lipocomb<sup>®</sup>, Provisacor<sup>®</sup>, Twicor<sup>®</sup> y EFG)</b>	<b>Interacciones con otros medicamentos</b>	Se amplía la lista de medicamentos que interacciona con rosuvastatina según la siguiente tabla:		
		Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de rosuvastatina	Aumento del AUC de rosuvastatina
		<b>Regorafenib (Stivarga<sup>®</sup>)</b> 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8-veces
		<b>Velpatasvir (▼ Eplusa<sup>®</sup>, ▼ Vosevi<sup>®</sup>)</b> 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,7-veces
		<b>Ombitasvir</b> 25 mg/ <b>paritaprevir</b> 150 mg/ <b>ritonavir</b> 100 mg (▼ <b>Viekirax<sup>®</sup></b> ) una vez al día/ <b>dasabuvir (▼ Exviera<sup>®</sup>)</b> 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6-veces
		<b>Grazoprevir</b> 200 mg/ <b>elbasvir</b> 50mg (▼ <b>Zepatier<sup>®</sup></b> ) una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3-veces
<b>Glecaprevir</b> 400 mg/ <b>pibrentasvir</b> 120 mg (▼ <b>Maviret<sup>®</sup></b> ) una vez al día, 7 días	Una vez al día, 7 días	2,2-veces		

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Secukinumab</b> (▼ <b>Cosentyx</b> ®)	<b>Enfermedad inflamatoria intestinal e infecciones</b>	<p>Se han notificado casos de exacerbaciones y casos “de novo” de enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Asimismo, la extensa literatura de la que se dispone apoya el hecho de que no se pueda excluir por completo un papel potencial de <b>secukinumab</b> de acuerdo a su mecanismo de acción, un inhibidor de la IL-17.</p> <p>Por otro lado, la revisión de los datos referentes a infecciones, mostró que, aunque la notificación de casos permanecía estable, existe un número acumulado de 5.105 casos notificados (30% graves, 1.594/5.105). Se debe tener precaución cuando se valore la administración de <b>secukinumab</b> en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes. Igualmente, se debe indicar al paciente que consulte al médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que desarrolle una infección grave debe ser monitorizado estrechamente y no debe recibir ▼ <b>Cosentyx</b>® hasta que la infección se haya resuelto.</p>
<b>Tapentadol (Palexia</b> ®, <b>Yantil</b> ®)	<b>Convulsiones y síndrome serotoninérgico</b>	<p>Durante la revisión del último informe periódico de seguridad (IPS), se identificaron casos de convulsiones en pacientes que recibían tapentadol y en muchos casos administrado concomitantemente con otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo. Por ello, se ha concluido que tapentadol puede provocar convulsiones e incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo como por ejemplo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN), los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos.</p> <p>Además, en este mismo IPS, se han notificado casos de síndrome serotoninérgico coincidiendo temporalmente con el tratamiento de tapentadol en combinación con medicamentos serotoninérgicos tales como, los ISRS, los IRSN y los antidepresivos tricíclicos. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos normalmente produce una rápida mejoría del paciente y el tratamiento del síndrome serotoninérgico dependerá de la naturaleza e intensidad de los síntomas.</p>
<b>Ticagrelor (Brilique</b> ®)	<b>Reducción del periodo de suspensión de ticagrelor antes de cirugía</b>	<p>Se modifica la información de la ficha técnica respecto al periodo de suspensión de ticagrelor antes de cirugía. Si un paciente va a someterse a una intervención quirúrgica programada y no se requiere un efecto antiagregante plaquetario, debe suspenderse el tratamiento con ticagrelor 5 días antes de la intervención (más corto que los 7 días que se recomendaban hasta ahora).</p> <p>La aparición de un acontecimiento adverso cardiovascular mayor es más baja cuando la suspensión de la administración de ticagrelor se lleva a cabo entre los 4 ó 6 días previos a la cirugía. El estudio de INICIO/FIN mostró que los valores de inhibición de la agregación plaquetaria a los 5 días después de suspender el tratamiento con ticagrelor no fueron significativamente diferentes a los del placebo y fueron similares a los valores resultantes a los 7 días tras suspender el tratamiento con clopidogrel. El estudio PLATO mostró que el riesgo trombótico aumenta cuando el tratamiento con ticagrelor se suspende durante más de 4 días antes de la cirugía; también mostró que en un tiempo de suspensión discontinuación de alrededor de 5 días previos a la operación, el sangrado mayor, particularmente el potencialmente mortal y sangrado fatal, se redujeron a niveles mínimos.</p> <p>Así, 5 días después de la suspensión de la administración de ticagrelor, no hay inhibición de la agregación plaquetaria. Esto respalda un periodo de suspensión más corto que el de 7 días que se recomienda actualmente en la información del producto.</p>

## 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) o de un ciudadano, 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 o familiar (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. A su vez se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que desde 1995 coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y participa desde 1984 en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, junto con más de 130 países.

### ¿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 trasmisiones 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: [https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento\\_adicional.htm#lista\\_europea](https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#lista_europea)
- 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**.

**MÉTODO ELECTRÓNICO:** desde el 15 de enero de 2013 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.