

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN: LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DISPONIBLE NO PERMITE ESTABLECER DIFERENCIAS EN EL DESARROLLO DE INHIBIDORES SEGÚN EL TIPO DE MEDICAMENTO

El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha concluido la revisión acerca del riesgo de desarrollar inhibidores tras la administración de medicamentos con Factor VIII de la coagulación en pacientes con hemofilia A no tratados previamente con estos productos, resumiendo que no existe evidencia científica clara y consistente que permita establecer diferencias en el riesgo de desarrollo de inhibidores entre los dos tipos de medicamentos que contienen Factor VIII, unos derivados del plasma humano o aquellos otros de origen biotecnológico mediante el ADN recombinante.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ de las recomendaciones finales de la revisión llevada a cabo en el Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), en su reunión del pasado mes de mayo de 2017.

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII (FVIII) de la coagulación es una complicación conocida del tratamiento de los pacientes con hemofilia A con el tratamiento de sustitución. La hemofilia A es una deficiencia congénita del factor VIII, necesitan del aporte exógeno de este factor de la coagulación para evitar o reducir el riesgo de hemorragias. Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor, por lo que la formación de los mismos redundaría en una pérdida sobre el control de los episodios hemorrágicos del paciente.

Se inició la revisión tras conocerse los resultados del estudio SIPPET² (*Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers*) pues si bien, y tal y como acaba de referirse, la formación de inhibidores ya es un hecho conocido, el citado estudio concluía que los inhibidores se desarrollan más frecuentemente en pacientes que reciben FVIII recombinante que en aquellos que reciben FVIII derivado del plasma. Durante el curso de la evaluación fueron analizados además del estudio mencionado, los datos procedentes de ensayos clínicos, de estudios observacionales y de artículos publicados sobre este asunto. Las principales conclusiones alcanzadas han sido las siguientes:

- Dado que los estudios revisados difieren en diseño, poblaciones de pacientes incluidas y resultados, no

puede concluirse que existan evidencias claras y consistentes que permitan establecer diferencias en cuanto al riesgo de desarrollo de inhibidores entre ambos tipos de FVIII (derivado del plasma o recombinante).

- Debido a las diferencias existentes entre los productos individuales incluidos dentro de cada una de los dos tipos de FVIII, se considera que la evaluación del riesgo de desarrollo de inhibidores debería realizarse para cada uno de los medicamentos en lugar de a nivel del tipo de medicamento. El riesgo para cada medicamento individual continuará evaluándose a medida que se disponga de mayor evidencia al respecto procedente de estudios actualmente en marcha.

■ RECOMENDACIONES

En base a ello, el PRAC recomienda actualizar la información de la ficha técnica y prospecto de todos los medicamentos compuestos por el factor VIII de la coagulación. El desarrollo de inhibidores será incluido, como *reacción adversa* de aparición **“muy frecuente”** entre los pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con este tipo de productos, y con frecuencia de aparición **“poco frecuente”** en pacientes tratados previamente. Además, se especificará que el riesgo de sangrado es menor con niveles bajos de estos inhibidores que con niveles elevados.

Estas recomendaciones deberán ser valoradas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y posteriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea (CE). La AEMPS emitirá una nueva nota informativa, en caso de que dicha Decisión difiera sustancialmente de las recomendaciones que acaban de exponerse.

En **España** se encuentran actualmente autorizados los siguientes medicamentos que contienen Factor VIII de la coagulación, bien de origen plasmático, bien de origen biotecnológico del ADN recombinante, en la **Tabla 1**.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Factor VIII de la coagulación: la evidencia científica disponible no permite establecer diferencias en el desarrollo de inhibidores según el tipo de medicamento. Nota informativa MUH (FV) nº 4/2017, 10 de mayo de 2017. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_04-2017-factor-VIII.htm (citado 06 junio 2017)
2. **Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al.** A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374(21): 2054-64.

TABLA 1: MEDICAMENTOS EN ESPAÑA CON FACTORES VIII DE LA COAGULACIÓN

Tipo	Principio activo (DCI)	Medicamento
Plasmático	Factor VIII humano	Beriate®, Haemoctin®, Octanate LV®
	Factor VIII humano + Factor von Willebrand	Fandhi®, Haemate®, Wilate®
Recombinante	Efmoroctocog alfa	Elocta®
	Moroctocog alfa	Refacto®
	Octocog alfa	Advate®, Helixate®, Iblias®, Kogenate®, Kovaltry®
	Simoctocog alfa	Nuviq®
	Turoctocog alfa	NovoEight®

▼ COTELLIC® (COBIMETINIB): ADVERTENCIAS ADICIONALES EN RELACIÓN CON EL RIESGO DE HEMORRAGIA Y RABDOMIÓLISIS. NUEVAS RECOMENDACIONES DE MODIFICACIÓN DE DOSIS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha acordado que el laboratorio titular informe a los profesionales sanitarios, mediante carta personalizada (DHPC), del riesgo de hemorragias y de rabdomiólisis asociado a dosis altas de cobimetinib (Cotellic®). Las recomendaciones son concretas en relación con hemorragias y cuadros de rabdomiólisis: Se aconseja interrumpir el tratamiento con Cotellic® si la hemorragia es de grado 3 o 4 y dicho tratamiento no se reiniciará si la hemorragia fue de grado 4 o cerebral. Adicionalmente se advierte que cobimetinib debe emplearse con cuidado en pacientes con factores de riesgo de sangrado. En particular, se deberá interrumpir el tratamiento con Cotellic® en caso de rabdomiólisis, elevación de CPK sintomática o elevación asintomática de CPK de grado 4.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) junto con el resto de agencias nacionales europeas, ha informado¹ a través de cartas personalizadas dirigidas a los profesionales sanitarios (DHPC, *Direct Healthcare Professional Communication* en la Unión Europea) remitidas por el laboratorio titular de la autorización de la comercialización de Cotellic® (cobimetinib), algunas recomendaciones para reducir el riesgo de hemorragias y de casos de rabdomiólisis.

Cotellic® 20 mg comprimidos está indicado en combinación con vemurafenib (Zelboraf® 240 mg comprimidos) para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no reseccable o metastásico con una mutación BRAF V600.

■ ANTECEDENTES SOBRE CUADROS DE HEMORRAGIA

La hemorragia es una reacción adversa conocida para Cotellic®. Sin embargo, un análisis de los informes de seguridad posautorización (IPS, o PSUR del inglés) y

de los ensayos clínicos en curso ha identificado eventos hemorrágicos adicionales graves en pacientes que recibieron tratamiento con este medicamento. En el momento del análisis, se han notificado un total de 30 casos de hemorragia grave, de entre 2.817 pacientes expuestos a Cotellic®. Los eventos incluyen hemorragias intracraneales y del tracto gastrointestinal. En la mayoría de los casos de hemorragias graves, los pacientes presentaban factores de riesgo adicionales para sangrado, como metástasis en el sistema nervioso central, trastornos gastrointestinales pre-existentes y/o administración concomitante de medicación susceptible de aumentar el riesgo hemorrágico (p. ej., terapia antiagregante o anticoagulante).

■ ANTECEDENTES EN RELACIÓN CON RABDOMIÓLISIS Y LOS NIVELES ELEVADOS DE CPK

Inicialmente se notificó un caso de rabdomiólisis en cada brazo de tratamiento del estudio fase III GO28141 (Cotellic®+vemurafenib vs placebo+ vemurafenib). Desde entonces, se han notificado casos adicionales tanto en el ámbito posautorización como a partir de otros ensayos clínicos en curso. Para prevenir una rabdomiólisis se realizarán determinaciones de CPK y creatinina al inicio del tratamiento y después mensualmente. En caso de confirmarse rabdomiólisis, o que se determine una elevación de CPK sintomática o elevación asintomática de CPK de grado 4, se deberá interrumpir el tratamiento con Cotellic®.

■ RECOMENDACIONES SOBRE EL RIESGO DE HEMORRAGIA GRAVE

1. Se han notificado casos de eventos hemorrágicos graves, incluyendo sangrados intracraneales y del tracto gastrointestinal, en pacientes que recibieron tratamiento con Cotellic® en los ensayos clínicos y durante la experiencia posautorización del producto.
2. Se deberá interrumpir el tratamiento con Cotellic® en caso de aparición de hemorragias de grado 3 o 4. No se deberá reiniciar dicho tratamiento ante sangrados de grado 4, o episodios de hemorragia cerebral asociados a la administración del producto. Tras hemorragias de grado 3, si se considera la posibilidad de volver a administrar cobimetinib, se deberá realizar en cada caso concreto una valoración de la relación

beneficio-riesgo. Tras interrumpir el tratamiento con **cobimetinib**, podrá seguir administrándose **vemurafenib**, siempre que esté clínicamente indicado.

3. **Cotellic®** se debe usar con precaución en pacientes con factores de riesgo de sangrado, como es el caso, de aquellos que presenten metástasis cerebrales, y/o estén tomando concomitantemente medicación susceptible de aumentar el riesgo hemorrágico (por ejemplo terapia antiagregante plaquetaria y anticoagulante).

Se aconseja explicar, tanto a los pacientes como a sus cuidadores, los riesgos asociados al tratamiento con este medicamento.

■ RECOMENDACIONES ACERCA DE RABDOMIÓLISIS Y ELEVACIONES DE CREATINA FOSFOQUINASA (CPK)

1. Se han notificado casos de rabdomiolisis y elevaciones de los niveles de CPK en sangre, en pacientes que recibieron tratamiento con **Cotellic®** en los ensayos clínicos y durante la experiencia posautorización del producto.
2. Antes de iniciar el tratamiento con **cobimetinib** deberá medirse, tanto la concentración sérica basal de CPK como los niveles de creatinina. Asimismo, durante el tratamiento deberán realizarse determinaciones mensuales (o según esté clínicamente indicado) de ambos parámetros. En caso de elevación de los niveles séricos de CPK deberá comprobarse si existen, signos y síntomas de rabdomiolisis asociados, u otras causas de elevación de la misma.
3. Si se produce una elevación de CPK de grado ≤ 3 , asintomática y se ha descartado la existencia de rabdomiolisis, no es necesario modificar la dosificación de **Cotellic®**.
4. Se deberá interrumpir el tratamiento con **Cotellic®** en caso de rabdomiolisis, elevación de CPK sintomática o elevación asintomática de CPK de grado 4.
 - Si no hay mejoría en 4 semanas, no se debe reiniciar el tratamiento con **Cotellic®**.
 - Si la intensidad mejora en al menos un grado en 4 semanas, se puede reiniciar el tratamiento con **Cotellic®** bajo estrecha vigilancia y con la dosis previa reducida en 20 mg.
 - La administración de vemurafenib (Zelboraf®) puede continuar durante cualquier cambio en la dosificación de **Cotellic®**.

Se aconseja explicar, tanto a los pacientes como a sus cuidadores, los riesgos asociados al tratamiento con este medicamento.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** ▼ **Cotellic®** (cobimetinib): advertencias adicionales en relación con el riesgo de hemorragia y rabdomiolisis. Nuevas recomendaciones de modificación de dosis. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios, abril de 2017. Disponible en la web: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2017/2014-04-19COTELLICDHPCFINAL.pdf> (citado 06 junio 2017)

CLEXANE® (ENOXAPARINA SÓDICA): ACTUALIZACIONES EN CUANTO A SU USO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL GRAVE Y A LA EXPRESIÓN DE LA CONCENTRACIÓN Y PAUTA POSOLÓGICA PARA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA/ EMBOLIA PULMONAR

Mediante carta dirigida a los profesionales sanitarios (DHPC) se informa de la armonización a nivel europeo de la información del medicamento Clexane® (enoxaparina sódica) en referencia a la expresión de las concentraciones de enoxaparina y a la pauta posológica en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) junto con el resto de agencias nacionales, ha comunicado¹ a través de cartas personalizadas dirigidas a los profesionales sanitarios (DHPC, *Direct Healthcare Professional Communication* en la Unión Europea) remitidas por el laboratorio titular de la autorización de la comercialización de **Clexane®** (enoxaparina sódica), de la información actualizada para la pauta posológica adecuada.

La concentración de **enoxaparina** (previamente expresada en miligramos (mg) y unidades internacionales (UI) de actividad anti-Xa), se expresará a partir de ahora tanto en unidades internacionales (UI) de actividad anti-Xa como en miligramos (mg): 1 mg de enoxaparina sódica equivale a 100 UI de actividad del antifactor Xa. Por ejemplo, para las jeringuillas precargadas de 0,4 ml, la concentración se indicará como: **Clexane® solución para inyección de 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml.**

La pauta posológica para el tratamiento de la TVP y de la EP queda especificada como sigue:

La **enoxaparina** sódica se puede administrar por vía subcutánea:

- En forma de una inyección diaria y única de 150 UI/kg (1,5 mg/kg): utilizada en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV.
- En forma de una inyección de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día: utilizada en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena ilíaca).

El médico deberá elegir la pauta posológica más adecuada para el paciente en base a la valoración individualizada que realice y en la que incluya evaluación del riesgo tromboembólico y de sangrado.

No se recomienda el uso de enoxaparina en pacientes con insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) al margen de la prevención de formación de trombos en pacientes en diálisis.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Clexane® (enoxaparina sódica): actualizaciones en cuanto a su uso en pacientes con insuficiencia renal grave y a la expresión de la concentración y pauta posológica para trombosis venosa profunda/embolia pulmonar. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios, 21 de abril de 2017. Disponible en la web: https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2017/REV_AEMPS_CartaDHPCenoxaparina21-04-2017.pdf (citado 06 junio 2017)

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 informado¹ sobre los cambios en las fichas técnicas y los prospectos de los siguientes medicamentos que se describen en la **Tabla 2**. Las fichas técnicas y prospectos oficiales 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, marzo 2017, páginas 6 y 7. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/marzo/docs/boletin-mensual-MUH_marzo-2017.pdf (consultado 08 mayo 2017).

TABLA 2: CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS

Fármaco (medicamento)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Albiglutida (Eperzan®)	Deshidratación	Albiglutida es un agonista del receptor de GLP-1 que aumenta la secreción de insulina glucosa-dependiente. Adicionalmente también enlentece el vaciado gástrico. Está indicado para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en adultos para mejorar el control glucémico. Se han notificado casos postcomercialización de lesión renal aguda, disminución de la función renal y fallo renal que condujeron a graves consecuencias en pacientes que recibían albiglutida (hospitalización y diálisis). Tras la revisión de toda la información disponible, se ha acordado que se incluirá en la sección 4.4 "Advertencias y precauciones" de la ficha técnica el riesgo de deshidratación. Esta deshidratación supuso en alguna ocasión alteración renal y fallo renal agudo. Se debe advertir a los pacientes del riesgo de deshidratación y de la necesidad de tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos.
Busulfano (Busilvex®, Busulfan Fresenius Kabi)	Hipoplasia dental, interacción con metronidazol	Se ha identificado hipoplasia dental como nueva reacción adversa asociada a la administración de busulfano. Asimismo se han identificado casos publicados de aumento de los niveles plasmáticos de busulfano después de la administración de metronidazol.
Brimonidina (Alfadina®, Alphagan®, Mirvaso® y EFG; en combinación: Combigan®, Simbrinza®)	Bradicardia, hipotensión y advertencia sobre el riesgo de efectos hemodinámicos después de la laserterapia	Se han identificado bradicardia, hipotensión y mareo como nuevas reacciones adversas asociadas al uso de brimonidina. Algunos de los casos notificados estaban relacionados con la aplicación de este medicamento después de procedimientos con láser.
Dabrafenib (Tafinlar®)	Fotosensibilidad, miocarditis y trastornos gastrointestinales	Se ha identificado fotosensibilidad y miocarditis como nuevas reacciones adversas asociadas a la administración de dabrafenib. Adicionalmente, en pacientes tratados con dabrafenib en combinación con trametinib se han notificado colitis y perforación gastrointestinal.

TABLA 2: CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS

Fármaco (medicamento)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Deferiprona (Ferriprox®)	Trastornos neurológicos	Sobre la base de un caso relevante y teniendo en cuenta que la información de seguridad del medicamento, se ha concluido que los efectos neurológicos de deferiprona también pueden presentarse cuando se utilizan dosis estándar y no únicamente cuando se utilizan dosis altas en niños tratados durante varios años. En el caso de presentarse alteraciones neurológicas debe suspenderse el tratamiento.
Desloratadina (Aerius®, Dasselta® y EFG; en combinación: Aerinaze®)	Agravamiento de crisis convulsivas preexistentes, prolongación del intervalo QT y comportamiento anormal/agresión	Un artículo publicado, describe 4 casos de epilepsia en niños con antecedentes familiares de epilepsia. Se evaluó la causalidad y se ha llegado a la conclusión de que desloratadina puede agravar crisis convulsivas preexistentes en pacientes (y principalmente en niños) con antecedentes personales de crisis y por tanto se debe recomendar precaución en el tratamiento con desloratadina de los pacientes epilépticos. De acuerdo a la publicación de casos de prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con desloratadina, esta reacción adversa se incluirá en la sección 4.8 “reacciones adversas” de todos los medicamento que contengan desloratadina. Asimismo, dos informes bibliográficos identificaron una posible relación entre reacción de agresividad/comportamiento anormal y el uso de desloratadina con una relación temporal que lo apoya. Considerando la potencial gravedad de estos episodios en niños y, el número de casos notificados con retiradas y reexposiciones positivas, “comportamiento anormal” y “agresión” también se deben añadir a la lista de reacciones adversas a medicamentos que contengan desloratadina.
Leflunomida (Arava®, Lefluartil®, y EFG); Teriflunomida (Aubagio®)	Interferencias en la determinación de calcio ionizado (falsa disminución de los niveles de calcio ionizado)	Se ha observado que leflunomida y su metabolito <i>teriflunomida</i> , interfieren en la determinación del calcio iónico, pudiendo mostrar un falso descenso del mismo. Esto depende del tipo de analizador utilizado. Por tanto, si se observa una disminución de los niveles de calcio en pacientes tratados con estos medicamentos, debe cuestionarse su plausibilidad y en caso de duda, determinar la concentración sérica de calcio ajustada a la albúmina. Esta información se incluirá en la sección 4.4 “Advertencias y precauciones” de la ficha técnica de los medicamentos que contienen leflunomida y teriflunomida.
Meloxicam (Movalis® y EFG)	Pancreatitis	Se ha identificado pancreatitis como nueva reacción adversa asociada a la administración de meloxicam con frecuencia “no conocida”.
Ropinirol (Adartrel®, Requip®, Rolpryna®, y EFG)	Síndrome de abstinencia con agonistas dopaminérgicos y alucinaciones	Se ha identificado síndrome de abstinencia con agonistas dopaminérgicos y alucinaciones como nuevas reacciones adversas asociadas a la administración de ropinirol. Asimismo en la sección 4.4 “Advertencias y precauciones” de la ficha técnica se incluirá la siguiente información: “Para discontinuar el tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson, se debe reducir gradualmente la dosis de ropinirol. Pueden ocurrir reacciones adversas no motoras cuando se reduce gradualmente la dosis o se suspende el tratamiento con los agonistas dopaminérgicos, incluido ropinirol. Los síntomas incluyen apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor, que pueden ser graves. Se debe informar de ello a los pacientes antes de reducir gradualmente la dosis del agonista dopaminérgico y monitorizarlos periódicamente, a partir de entonces. En caso de síntomas persistentes, puede ser necesario aumentar temporalmente la dosis de ropinirol”.
Temozolomida (Temodal® y EFG)	Meningoencefalitis herpética	En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de meningoencefalitis herpética en pacientes que recibían temozolomida a en combinación con radioterapia, incluyendo casos de terapia concomitante con corticosteroides. Algunos de estos casos tuvieron desenlace mortal. Tras esta señal, se llevó a cabo una revisión de los casos notificados y de la literatura publicada y se concluyó que existía una asociación entre la administración de temozolomida y el riesgo de meningoencefalitis herpética. La ficha técnica y el prospecto de los medicamentos con temozolomida se actualizará con esta nueva información.

TABLA 2: CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS

Fármaco (medicamento)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Trimetazidina (Idaptan® y EFG)	Vértigo	Se ha identificado vértigo como nueva reacción adversa asociada a la administración de trimetazidina.
Vemurafenib (Zelboraf®)	Contractura de Dupuytren y fibromatosis plantar	Se han notificado casos de contractura de Dupuytren y fibromatosis plantar con vemurafenib. La mayoría de los casos fueron de leve a moderado, pero también se han notificado casos graves e incapacitantes de contractura de Dupuytren. Se deben controlar estos eventos con reducción de la dosis, interrupción del tratamiento o suspensión del tratamiento.

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.

¿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.