

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

METILPREDNISOLONA INYECTABLE (SOLU-MODERÍN® 40 MG) CON LACTOSA DE ORIGEN BOVINO COMO EXCIPIENTE: NO ADMINISTRAR A PACIENTES ALÉRGICOS A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios de la decisión europea que en pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca pueden aparecer reacciones alérgicas graves tras la administración parenteral de preparados de metilprednisolona que contienen lactosa de origen bovino (Solu-Moderín® 40 mg) para el tratamiento de cuadros alérgicos agudos. Se van a reformular todos los medicamentos implicados (Solu-Moderín® 40 mg) para eliminar la lactosa. Mientras no se disponga de las nuevas formulaciones, no debe administrarse Solu-Moderín® 40 mg en pacientes con antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca.

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ de las limitaciones de uso del medicamento **Solu-Moderín® 40 mg (metilprednisolona inyectable)** con motivo del hecho de contener, entre los excipientes, lactosa procedente de leche de vaca, por lo que se va a reformular para evitar reacciones graves en pacientes alérgicos a las proteínas de la leche.

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) ha finalizado la revisión acerca del uso de medicamentos de administración parenteral con **metilprednisolona**, que contienen lactosa de origen bovino como excipiente, para el tratamiento de procesos alérgicos agudos.

En España solo se encuentra comercializado un medicamento con estas características, **Solu-Moderín®**, y únicamente en su presentación inyectable de **40 mg/vial**, en envases de 1 vial + 1 ampolla disolvente (**Código Nacional 8255542**) y de 3 viales + 3 ampollas disolvente (**Código Nacional 8255627**). Por lo tanto, esta información no afecta al resto de presentaciones de **Solu-Moderín®**, como **Solu-Moderín® 125 mg, 500 mg o 1 g por vial** ni a otros medicamentos con **metilprednisolona** de administración parenteral.

La citada evaluación del PRAC se inició tras haberse notificado 35 casos de reacciones adversas (RAM) alérgicas (la mayor parte de ellas graves) en pacientes a los que se les había administrado por vía parenteral **metilprednisolona** con lactosa bovina como excipiente, como tratamiento de una reacción alérgica aguda. La mayoría de estos pacientes eran niños menores de 12 años y se recuperaron de la RAM en todos los casos en los que se

dispone de esta información. Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

1. En los pacientes con antecedentes personales de alergia a las proteínas de la leche de vaca existe el riesgo de aparición de RAM alérgicas graves (incluyendo reacción anafiláctica) tras la administración, intramuscular o intravenosa (IM/IV) de preparados de metilprednisolona que contienen lactosa de origen bovino (en España, solo **Solu-Moderín® 40 mg**), para el tratamiento de cuadros alérgicos agudos. Ello es debido a la potencial presencia de trazas de proteínas de la leche de vaca en la lactosa de origen bovino que se utiliza como excipiente.
2. Esta incidencia tiene especial relevancia ya que puede ser difícil determinar si los síntomas que el paciente está sufriendo se deben a una nueva RAM alérgica causada por la **metilprednisolona** que contiene lactosa de origen bovino o son debidos a un empeoramiento de la condición alérgica original que condujo a su administración. Este hecho puede incluso conducir a que se administren dosis adicionales de **metilprednisolona** con lactosa, lo cual empeoraría aún más el estado clínico del paciente.
3. Con la información disponible hasta el momento no es posible establecer un umbral seguro en cuanto a la cifra de proteínas lácteas que pueda estar presente en la lactosa de origen bovino que se utiliza como excipiente en los productos que contienen **metilprednisolona** para uso IM/IV en condiciones alérgicas agudas.
4. En base a que la **metilprednisolona** se utiliza para el tratamiento de reacciones alérgicas graves en un entorno de emergencia donde los detalles acerca de las alergias de los pacientes no siempre se conocen, la forma más eficaz de minimizar cualquier riesgo es eliminar las proteínas de la leche de vaca de estos medicamentos.
5. Las recomendaciones del PRAC deberán ser valoradas por el Comité de Coordinación de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado (CMDh), de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), tal como se establece en las normas vigentes.

■ RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta las conclusiones que acaban de exponerse, la AEMPS informa a los profesionales de la salud lo siguiente:

- Con el objetivo de evitar que se puedan producir RAM graves en pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca que son tratados con **Solu-Moderín® 40 mg** (metilprednisolona parenteral formulada con lactosa bovina como excipiente) en presentaciones de 1 vial y de 3 viales, se va a proceder a su reformulación, eliminando de su composición el citado excipiente.

- En tanto no se disponga de las nuevas formulaciones, este medicamento **Solu-Moderín® 40 mg** no debe administrarse en pacientes con antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca.
- En el caso de que tras administrarse **Solu-Moderín® 40 mg** el paciente experimenta un empeoramiento de los síntomas o aparecen nuevos síntomas alérgicos deberá suspenderse inmediatamente su administración.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Metilprednisolona inyectable con lactosa de origen bovino como excipiente (Solu-Moderín® 40mg): no administrar a pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de la vaca. Nota informativa MUH (FV) nº 6/2017, 07 de julio de 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_06-2017-Metilprednisolona.htm (citado 01 septiembre 2017)

RIESGO DE FORMACIÓN DE DEPÓSITOS CEREBRALES ASOCIADO A LA ADMINISTRACIÓN DE AGENTES DE CONTRASTE CON GADOLINIO: ACTUALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de la nueva información en el ámbito europeo sobre este problema. Tras la reexaminación de los datos llevada a cabo por el PRAC, se han actualizado las recomendaciones inicialmente establecidas, considerándose que el ácido gadobénico (Multihance®) puede utilizarse para la visualización de imágenes hepáticas. El resto de recomendaciones emitidas en marzo de 2017 se mantienen inalteradas (ver PAM nº 402).

La AEMPS informa¹, como continuación de la Nota informativa MUH (FV) nº 2/2017, sobre la actualización de las recomendaciones después de la reexaminación de la información sobre este asunto llevada a cabo por el PRAC (Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia).

Tras la reexaminación de los datos disponibles, se ha considerado, que dentro del grupo de los **contrastes con gadolinio**, tanto el ácido **gadobénico (Multihance®)** como el **ácido gadoxético (Primovist®)**, tienen utilidad específica para la visualización de imágenes hepáticas, en particular cuando se trata de lesiones poco vascularizadas que no podrían ser estudiadas adecuadamente con otros agentes de contraste.

Por ello, el PRAC, en su reunión de julio de 2017, ha recomendado que el **ácido gadobénico (Multihance®)** se mantenga autorizado exclusivamente para la visualización de imágenes hepáticas. Previamente, en marzo de 2017 había recomendado suspender su autorización de comercialización, así como la de otros contrastes con gadolinio de tipo lineal².

El resto de recomendaciones establecidas en marzo de 2017 se mantienen inalteradas (ver PAM nº 402)³.

■ RECOMENDACIONES

En consecuencia de lo anterior, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que el **ácido gadobénico (Multihance®)** se utilice exclusivamente para la visualización de imágenes hepáticas.

Estas recomendaciones del PRAC 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. La AEMPS emitirá una nueva nota informativa una vez publicada esta Decisión, o en el caso de que nueva información así lo requiriese.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Riesgo de formación de depósitos cerebrales asociado a la administración de agentes de contraste con gadolinio: actualización de la información. Recomendaciones del Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC). Nota MUH (FV) nº 7/2017, 11 julio 2017. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_07-2017-Gadolinio.htm (consultado 01 septiembre 2017).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Riesgo de formación de depósitos cerebrales asociado a la administración de agentes de contraste con gadolinio. Recomendaciones del Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC). Nota MUH (FV) nº 2/2017, 13 marzo 2017. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_02-gadolinio.htm (consultado 01 septiembre 2017).
3. Consejo General de Farmacéuticos. Farmacovigilancia: Riesgo de formación de depósitos cerebrales asociado a la administración de agentes de contraste con gadolinio. Panorama Actual del Medicamento 2017; 402.

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 acordados 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 informa¹ la AEMPS en su Boletín Mensual. 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, junio 2017, páginas 11 y 12. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/junio/docs/boletin-mensual-MUH_junio-2017.pdf (consultado 01 septiembre 2017).

TABLA 1. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Alglucosidasa alfa (Myozyme®)	Reacciones en el lugar de la perfusión	Se ha identificado inflamación, induración y extravasación en el lugar de la perfusión, como nuevas reacciones adversas asociadas al tratamiento con alglucosidasa alfa.
Bromuro de umeclidinio (Incruse®)	Aumento de la presión intraocular	Se ha identificado aumento de la presión intraocular, como nueva reacción adversa asociada a la administración de bromuro de umeclidinio.
Cetirizina/pseudoefedrina (Reactine Cetirizina/Pseudoefedrina®, Stopcold®, Virlix Plus®)	Nuevas reacciones adversas	Se ha identificado shock anafiláctico, disnea, disfunción eréctil, pustulosis exantemática generalizada aguda y trastornos oculares (trastorno de la acomodación visual, visión borrosa, midriasis, dolor ocular, deterioro visual, fotofobia) como nuevas reacciones adversas asociadas al tratamiento con cetirizina/pseudoefedrina.
Dapagliflozina (Edistride®, Forxiga®), con metformina HCl (Ebymect®, Xigduo®)	Cetoacidosis diabética	Se han notificado, raramente, casos de cetoacidosis diabética, incluyendo casos con desenlace mortal en pacientes que recibían dapagliflozina. Se actualizará la advertencia existente en la información de producto sobre cetoacidosis diabética con la ocurrencia de casos mortales.
Edoxabán, tosilato (Lixiana®)	Cefalea, dolor abdominal y mareos	Se ha identificado cefalea, dolor abdominal y mareos como nuevas reacciones adversas asociadas a la administración de edoxabán.
Empagliflozina (Jardiance®) y empagliflozina/ metformina (Synjardy®)	Hipersensibilidad y cetoacidosis diabética	Se ha identificado exantema, angioedema y urticaria como nuevas reacciones adversas asociadas al tratamiento con empagliflozina. Adicionalmente, se actualizará la advertencia existente en la información de producto acerca de la cetoacidosis diabética, incluyendo la ocurrencia de casos mortales.
Gabapentina (Neurontin® y EFG)	Depresión respiratoria	Se ha identificado depresión respiratoria como nueva reacción adversa asociada a la administración de gabapentina. Los pacientes que presentan mayor riesgo de desarrollar depresión respiratoria y que requieren ajuste de la dosis de gabapentina son aquellos que padecen enfermedades respiratorias y neurológicas, pacientes con insuficiencia renal, o aquellos que reciben concomitantemente medicamentos depresores del sistema nervioso central.
Insulina degludec (Tresiva®) con liraglutida (Saxenda®, Victoza®)	Colecistitis y colelitiasis	Se han identificado colecistitis y colelitiasis como nuevas reacciones adversas asociadas al tratamiento con insulina degludec/liraglutida.
Mercaptopurina (Mercaptopurina Silver®)	Infecciones y advertencias en poblaciones especiales	Los pacientes tratados con 6-mercaptopurina en monoterapia o asociada a otros inmunosupresores han mostrado una mayor susceptibilidad frente a infecciones víricas, fúngicas y bacterianas, incluyendo infecciones graves o atípicas y reactivaciones víricas. Las patologías infecciosas y las complicaciones pueden ser más graves en estos pacientes que en pacientes que no hayan recibido el tratamiento. Se debe determinar la exposición previa o la infección por virus de varicela zoster antes de iniciar tratamiento y considerar la profilaxis en caso necesario. Asimismo, se recomienda la detección de la hepatitis B antes del inicio del tratamiento y en los casos que han sido confirmados como positivos mediante las pruebas serológicas considerar la administración del tratamiento profiláctico según guías locales. Se han notificado casos de sepsis neutropénica en pacientes que han recibido 6-mercaptopurina. Adicionalmente, se incluirá en la información de producto los datos recogidos en pacientes con mutación variante NUDT15. Estos pacientes, presentan un riesgo mayor de sufrir toxicidad grave por 6-mercaptopurina, como por ejemplo leucopenia y alopecia. Habitualmente necesitan una reducción sustancial de la dosis, especialmente los que son homocigotos para la variante NUDT15. Se puede considerar el uso de la genotipificación para detectar variantes de NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con 6-mercaptopurina. En cualquier caso, se debe realizar un seguimiento estrecho de los recuentos sanguíneos

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Nintedanib (Ofev®, Vargatef®)	Diarrea, perforación gastrointestinal y sangrado	Durante la fase de posautorización del medicamento se han notificado casos graves de diarrea causantes de deshidratación y trastornos electrolíticos. Asimismo, se han observado casos de perforaciones gastrointestinales, tanto en ensayos clínicos como en la experiencia posautorización, algunos de ellos mortales. Se deben tomar las debidas precauciones cuando se trate a pacientes que se hayan sometido anteriormente a una cirugía abdominal, tengan antecedentes de úlceras pépticas o enfermedad diverticular o reciban tratamiento concomitante con corticosteroides o AINE. Por último, se han notificado episodios de sangrado, algunos de ellos mortales. Los episodios de sangrado durante la posautorización afectan, entre otros, a los sistemas gastrointestinal, respiratorio y nervioso central, si bien los más frecuentes son gastrointestinales.

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**.

MÉTODO ELECTRÓNICO: 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.