

# Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

## FINASTERIDA (PROPECIA®, PROSCAR® Y EFG): RIESGO DE DEPRESIÓN, PENSAMIENTOS SUICIDAS Y ALTERACIONES MUSCULARES

**La Agencia británica de medicamentos (MHRA) ha informado del riesgo de casos de depresión y tendencias suicidas en pacientes tratados con finasterida. Tanto con dosis diarias de 5 mg en el tratamiento de hiperplasia benigna de próstata, como con dosis diaria de 1 mg en alopecia androgénica. Por otra parte, la agencia canadiense, Health Canada, ha informado también de casos de alteraciones musculares (rabdomiólisis, miopatía, mialgia, debilidad) asociadas al uso de finasterida, bien con dosis de 1mg como con 5 mg. En ambas situaciones, se debe recomendar interrumpir el tratamiento con los primeros síntomas y consultar al profesional sanitario.**

Recientemente la Agencia británica de medicamentos (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) ha informado<sup>1</sup> de casos de depresión y excepcionalmente, de casos de ideación y pensamientos suicidas en hombres que toman **finasterida (Proscar®, Propecia y EFG)**.

**Finasterida** a una dosis diaria de 5 mg se usa para tratar y controlar la hiperplasia benigna de próstata, mientras que a una dosis diaria de 1 mg se usa para el tratamiento de la alopecia androgénica. En el Reino Unido, se han comunicado algunos episodios de enfermedad depresiva y pensamientos suicidas en hombres, en asociación con el uso de finasterida para la pérdida de cabello de patrón masculino (alopecia androgénica).

Se han comunicado casos de depresión y pensamientos suicidas en hombres con y sin antecedentes de depresión. El estado de ánimo deprimido ha sido previamente asociado con **finasterida**, como ya se describe en las fichas técnicas de todos los medicamentos con finasterida. Una revisión reciente de las evidencias ha constatado que puede haber cuadros de depresión más significativa.

Por otra parte, la agencia canadiense, *Health Canada*, ha recomendado<sup>2</sup> que los fabricantes actualicen la información de la ficha técnica de los medicamentos que contienen finasterida (**Propecia®, Proscar®** y genéricos) para incluir información sobre el riesgo potencial de efectos adversos graves relacionados con los músculos.

**Finasterida** se utiliza igualmente en Canadá en dosis de 5 mg para tratar y controlar la hiperplasia prostática benigna y para el tratamiento de la alopecia androgénica a una dosis de 1 mg.

*Health Canada* revisó el riesgo potencial de eventos adversos graves relacionados con los músculos, como rabdomiólisis, miopatía y trastornos musculares, como dolor, debilidad, atrofia o rigidez. En el momento de esta revisión, *Health Canada* había recibido 11 notificaciones

de efectos adversos graves de tipo muscular ocurridos en Canadá. Cuatro casos se consideraron posiblemente relacionados con el uso de finasterida. En tres de los cuatro casos, los individuos se recuperaron después de suspender la utilización de finasterida (el resultado es desconocido en el cuarto caso). No hubo información suficiente para establecer una relación entre la finasterida y los efectos adversos relacionados con los músculos en los siete informes restantes.

En la literatura se han comunicado tres casos adicionales de efectos adversos graves relacionados con los músculos con el uso de finasterida. Dos casos notificaron bien mialgia con un aumento en las enzimas musculares, o bien rabdomiólisis después del uso de finasterida para tratar la pérdida de cabello en los hombres. Estos pacientes se recuperaron después de dejar de utilizar finasterida.

La base de datos mundial de la OMS (VigiBase) con casos de Notificaciones de Seguridad de Casos Individuales (ICSR) reúne<sup>3</sup> 508 notificaciones de sospechas de efectos adversos graves de tipo muscular, relacionados con el uso de finasterida, principalmente como atrofia, debilidad, mialgia y espasmos musculares repentinos y fuertes (espasmos). No hubo suficiente información en estas notificaciones como para sugerir un efecto causal.

La revisión realizada por *Health Canada* de toda la información disponible concluyó que no se puede descartar el riesgo de efectos adversos graves relacionados con los músculos con el uso de finasterida.

## ■ RECOMENDACIONES

La MHRA recomienda a los profesionales de la salud que les indiquen a los pacientes que dejen de tomar finasterida de inmediato si desarrollan depresión y que informen a un profesional sanitario. *Health Canada* recomienda que los pacientes vigilen los síntomas de mialgia y miopatía durante el tratamiento, e informar al médico, en caso afirmativo.

## Referencias

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Finasteride: rare reports of depression and suicidal thoughts. Drug Safety Update 2017 May 24: 10 (10): 1. Disponible en la web: (<https://www.gov.uk/drug-safety-update/finasteride-rare-reports-of-depression-and-suicidal-thoughts>) (consultado 26 octubre 2017)
2. Health Canada. Finasteride - Assessing the Potential Risk of Serious Muscle-Related Side Effects. Summary Safety Review, 22 June 2017. Disponible en la página web: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-review-finasteride-assessing-potential-risk-serious-muscle-related-side-effects.html> (consultado 26 octubre 2017).
3. Finasteride. Potential risk of serious muscle-related adverse effects. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2017: num 4: 7. Disponible en la web: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258800/1/WPN-2017-04-eng.pdf?ua=1>

CODEÍNA, DIHIDROCODEÍNA Y TRAMADOL: AUTORIDADES JAPONESAS HAN ADVERTIDO DE PRECAUCIONES CON EL USO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES MENORES DE 18 AÑOS

La Agencia japonesa en relación al uso de medicamentos con *codeína*, *dihidrocodeína* y *tramadol* en niños y en adolescentes menores de 18 años con alteraciones respiratorias, obesos y con apnea del sueño. La depresión respiratoria que pueden provocar puede empeorar los síntomas de estas patologías concomitantes.

En Japón, las autoridades reguladoras (MHLW y PMDA) han comunicado<sup>1</sup> que los prospectos de los medicamentos que contienen **codeína**, **dihidrocodeína** y **tramadol** se han actualizado para incluir una precaución contra el uso en niños menores de 12 años y en adolescentes de entre 12 y 18 años que son obesos, tienen síndrome de apnea obstructiva del sueño, o tienen una enfermedad pulmonar grave.

La decisión de actualizar la información se debe al hecho de que en Japón se notificó un caso grave de depresión respiratoria con el uso de codeína en un paciente menor de 12 años que era un metabolizador ultrarrápido (MU) del citocromo CYP2D6. También se consideró apropiado el agregar una precaución de que la codeína no se debe utilizar en pacientes menores de 18 años de edad para el alivio del dolor después de la amigdalectomía o la adenoidectomía, de forma similar a cómo se llevó a cabo en la Unión Europea en 2013<sup>2</sup>.

Aunque se cree que la frecuencia del polimorfismo genético que causa la MU es menor entre la población japonesa en comparación con las poblaciones estadounidenses o europeas, las precauciones anteriores se agregaron en vista de las reacciones adversas a los medicamentos notificadas en Japón. El riesgo de depresión respiratoria con codeína también existe con el uso de **tramadol**. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en Japón, no se han aprobado productos que contengan **tramadol** para uso pediátrico. En España se recomienda su uso pediátrico para niños entre 12 y 18 años.

Referencias

1. PMDA/MHLW. Revisión de precauciones: Cautions against use in children and teenagers under 18 years of age. 4 de julio de 2017. Disponible en la web: <http://www.pmda.go.jp/english/safety/info-services/drugs/revision-of-precautions/0005.html> (consultado 25 octubre 2017).

2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Codeína: restricciones de uso como analgésico en pediatría. Nota informativa MUH (FV), 17/2013, de 17 de junio de 2013. Disponible en la página web de la AEMPS: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_17-2013-codeina.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_17-2013-codeina.htm) (consultado 25 octubre 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 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 informa<sup>1</sup> la AEMPS en su Boletín Mensual. Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos pueden consultarse en el Bot PLUS y 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, julio 2017, páginas 12 a 14. Disponible en la web: [https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/julio/docs/boletin-mensual-MUH\\_julio-2017.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/julio/docs/boletin-mensual-MUH_julio-2017.pdf) (consultado 25 octubre 2017).

TABLA 1. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS		
Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Amoxicilina (Clamoxyl® y EFG)	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Se ha identificado reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) como nueva reacción adversa asociada a la administración de amoxicilina.
Baclofeno (Lioresal®)	Síndrome de apnea del sueño, rabdomiólisis y encefalopatía tóxica	Se ha identificado síndrome de apnea del sueño con dosis elevadas de baclofeno (≥100 mg) en pacientes adictos al alcohol, rabdomiólisis tras retirada brusca del medicamento y encefalopatía tóxica en pacientes con insuficiencia renal que tomaban baclofeno oral en dosis superiores a 5 mg al día como nuevas reacciones asociadas a la administración de baclofeno.

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Carbidopa/levodopa</b> (Duodopa®, Sinemet®)	Síndrome de disregulación de dopamina	Se ha identificado síndrome de disregulación de dopamina como nueva reacción adversa asociada a la administración de carbidopa/levodopa.
<b>Conestat alfa</b> (Ruconest®, aún no comercializado)	Prueba intradérmica	Se eliminará de la información del producto la advertencia sobre la realización de la prueba intradérmica para descartar la reactividad cruzada entre el medicamento y la leche de vaca y la de coneja.
<b>Deferasirox</b> (Exjade®)	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Se ha identificado reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) como nueva reacción adversa asociada a la administración de deferasirox.
<b>Dicloruro de radio<sup>223</sup></b> (Sofigo®)	Riesgo de toxicidad gastrointestinal	Se incluirá en la información del producto una advertencia sobre el riesgo de toxicidad gastrointestinal (diarrea, náuseas y vómitos) que puede desencadenar en deshidratación en los pacientes tratados con dicloruro de radio <sup>223</sup> .
<b>Fluidos intravenosos conteniendo electrolitos y/o glucosa</b> (sueros glucosalinos: Apiroserum Normaion Restaurador®, Esterofundina con glucosa®, Esterofundina de Balance®, Glucosado Fresenius en salino fisiológico®, Multibic de potasio®, Normofundina®, Normofundina con potasio®, Potasio GES en glucosa®, Potasio Grifols en Glucosa®, Viaflo Glucosalino Potasio®)	Hiponatremia	Se han identificado casos de hiponatremia adquirida en el hospital como nueva reacción adversa asociada a la inadecuada administración de fluidos intravenosos con electrolitos y/o carbohidratos. Se actualizará la información de los medicamentos con fluidos intravenosos conteniendo electrolitos y/o carbohidratos, con y sin glucosa, indicando la necesidad de la monitorización de los electrolitos en los pacientes tratados con estos medicamentos con el fin de evitar la hiponatremia y el posterior desarrollo de encefalopatía hiponatrémica aguda. Adicionalmente, se incluirá en la información del producto las posibles interacciones con otros medicamentos. La administración simultánea con otros medicamentos vasopresores disminuye la excreción renal de agua libre de electrolitos incrementando el riesgo de hiponatremia tras la administración de los fluidos intravenosos. También se añadirá la advertencia de uso en el parto si los fluidos intravenosos se administran en combinación con oxitocina.
<b>Fulvestrant</b> (Faslodex®)	Reacción anafiláctica	Se han identificado casos de reacción anafiláctica, como nueva reacción adversa asociada a la administración de fulvestrant.
<b>Ibrutinib</b> (Imbruvica®)	Reactivación del virus de la hepatitis B y taquiarritmia ventricular	Se han identificado reactivación del virus de la hepatitis B y taquiarritmia ventricular como nuevas reacciones adversas asociadas al tratamiento con ibrutinib.
<b>Irbesartan/ hidroclorotiazida</b> (Coaprovel®, Ifirmacombi®, Kervezide® y EFG)	Trombocitopenia	Se ha identificado trombocitopenia como nueva reacción adversa asociada a la administración de irbesartan/hidroclorotiazida.
<b>Ivacaftor</b> (Kalydeco®)/ <b>Lumacaftor</b>	Trastornos hepáticos y acontecimientos respiratorios	Durante la fase posautorización del medicamento se han notificado casos de descompensación de la función hepática, incluido fallo hepático con desenlace mortal, en pacientes con fibrosis quística con cirrosis preexistente junto con hipertensión portal. Adicionalmente, se incluirá en la información del producto los datos recogidos en pacientes con un porcentaje predicho de volumen espiratorio forzado (ppVEF <sub>1</sub> ) <40. Estos pacientes presentan un riesgo mayor de sufrir acontecimientos respiratorios graves como molestia torácica, disnea y respiración anómala.
<b>Ketoconazol</b> (oral; medicación extranjera)	Interacción con edoxaban (Lixiana®) e isavuconazol (Cresemba®)	Se recomienda reducir la dosis de edoxaban cuando se administra conjuntamente con ketoconazol y no se recomienda el uso de isavuconazol con ketoconazol debido al riesgo aumentado de reacciones adversas.
<b>Letrozol</b> (Femara®, Galdar®, Loxifan® y EFG)	Hiperbilirrubinemia, ictericia y dolor torácico	Se ha identificado hiperbilirrubinemia, ictericia y dolor torácico como nuevas reacciones adversas asociadas a la administración de letrozol.
<b>Loratadina</b> (Civeran®, Clarityne® y EFG), y desloratadina (Aerius®, Dasselta® y EFG)	Aumento de peso en niños	Se ha identificado casos de aumento de peso en niños como nueva reacción adversa asociada a la administración de loratadina y desloratadina. Para desloratadina también se ha identificado casos de aumento de apetito.
<b>Meropenem</b> (Meronem® y EFG) y ciprofloxacino (Araxacina®, Baycip®, Cetraxal®, Doriman® y EFG)	Riesgo de precipitación tras administración intravenosa simultánea	Se ha identificado riesgo de incompatibilidad y formación de precipitados durante la administración intravenosa simultánea de meropenem y ciprofloxacino, posiblemente debido a la diferencia de pH de ambos preparados.

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Nintedanib</b> (Ofev®, Vargatef®)	Hemorragias	Durante la fase posautorización del medicamento se han notificado casos de sangrado (fundamentalmente en sistema gastrointestinal, respiratorio y nervioso central), algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes en tratamiento con nintedanib.
<b>Prednisolona</b> (Estilsona®) y prednisona (Dacortin® y EFG)	Crisis renal esclerodérmica	Se han notificado casos de crisis renal esclerodérmica asociados a la administración sistémica de prednisona y prednisolona. Se actualizará la advertencia existente en la información del producto sobre riesgo de crisis renal esclerodérmica tras la administración de formulaciones sistémicas de medicamentos que contienen prednisolona y medicamentos que contienen prednisona en dosis que proporcionan una concentración sistémica equivalente a más de 15 mg de prednisolona diaria.
<b>Rabeprazol</b> (Gelbra®, Pariet® y EFG)	Colitis microscópica	Se ha identificado colitis microscópica como nueva reacción adversa asociada a la administración de rabeprazol.
<b>Trametinib</b> (Mekinist®)	Reacción de fotosensibilidad	Se ha identificado reacción de hipersensibilidad como nueva reacción adversa asociada a la administración de trametinib.

## 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](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.