

# Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

## FINGOLIMOD (▼ GILENYA): NUEVAS CONTRAINDICACIONES DE USO EN PACIENTES CON PATOLOGÍA CARDIACA SUBYACENTE Y RECOMENDACIONES DE REVISIONES DERMATOLÓGICAS

**La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de las nuevas recomendaciones de uso de fingolimod (Gilenya®) en pacientes de esclerosis múltiple: No utilizar Gilenya® en pacientes con afecciones cardíacas subyacentes, su uso en estos pacientes está actualmente contraindicado; vigilar la aparición de lesiones cutáneas y hacer una evaluación de la piel al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses según criterio médico.**

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> de nuevas recomendaciones de uso de **fingolimod (Gilenya®)**. Es el único es el único medicamento con **fingolimod** actualmente autorizado en España. Se encuentra indicado en monoterapia, como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa (ver su ficha técnica para una información más detallada).

Es conocido el riesgo de aparición de alteraciones graves en el ritmo cardíaco asociado a la administración de fingolimod y por ello ya se recogen precauciones especiales tanto en la ficha técnica como en la información sobre prevención de riesgos (materiales informativos sobre seguridad) de Gilenya®. No obstante, durante la última evaluación periódica de los datos de seguridad de este medicamento, el análisis acumulado de los casos de alteraciones cardíacas ha puesto de manifiesto un destacado número de pacientes que desarrollaron arritmias ventriculares polimórficas tras la administración de fingolimod. Entre los casos descritos se encuentran cuadros de fibrilación ventricular y de muerte súbita. En los pacientes fallecidos se observó que existían antecedentes personales de algún tipo de patología cardiaca.

En base a ello y al objeto de minimizar el riesgo de aparición de reacciones adversas graves en pacientes con afecciones cardíacas subyacentes, se ha **contraindicado** la administración de **fingolimod** en caso de:

- Pacientes con infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardiaca descompensada o insuficiencia cardiaca clase III/IV de la New York Heart Association en los seis meses previos.
- Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento con antiarrítmicos de la Clase Ia (antagonistas canales de Na: disopiramida, procainamida,

quinidina), o Clase III (bloqueantes de los canales de potasio: amiodarona, bretilio, sotalol).

- Pacientes con bloqueo auriculo-ventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no portan marcapasos.
- Pacientes con intervalo QT basal ≥ 500 milisegundos.

Adicionalmente la AEMPS informa que durante la última evaluación periódica de los datos de seguridad que acaba de mencionarse también ha sido revisado el conocido efecto inmunosupresor de **fingolimod**. Dentro de dicho contexto, se recuerda a los profesionales sanitarios que tal efecto predispone a los pacientes a un mayor riesgo de sufrir infecciones, así como al desarrollo de linfomas y de otras neoplasias malignas, especialmente cutáneas.

En relación con estas últimas, se han notificado casos de carcinoma de células basales así como de otras neoplasias de la piel entre las que se incluyen: melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de Merckel y sarcomas de Kaposi. **Por ello, se recomienda a los profesionales sanitarios:**

- Vigilar las lesiones cutáneas y llevar a cabo una evaluación de la piel, al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses según criterio médico.
- Advertir a los pacientes que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deberán recibir fototerapia con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

Tanto a la ficha técnica como al prospecto de Gilenya® serán actualizados para incorporar toda esta nueva información.

## ■ RECOMENDACIONES PARA LOS MÉDICOS<sup>2</sup>

Las condiciones de utilización de **fingolimod (Gilenya®)** son muy estrictas. Un resumen de las cuales se muestran a continuación. La **información para el médico** debe contener los siguientes mensajes clave:

- Requisitos de la monitorización al **inicio del tratamiento**
  - *Antes de la primera dosis*
    - Realizar un ECG basal antes de la primera dosis de Gilenya®.
    - Realizar la medición de la presión arterial antes de la primera dosis de Gilenya®. Realizar una prueba de la función hepática antes del inicio del tratamiento.
    - Concertar una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento con Gilenya® en pacientes con diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis.
  - *Hasta las 6 horas después de la primera dosis*

- Despues de la administración de la primera dosis de Gilenya® monitorizar al paciente durante 6 horas por la posible aparición de signos y síntomas de bradicardia, incluyendo el control del pulso y de la presión arterial cada hora. Se recomienda monitorización ECG continua (a tiempo real).
- Realizar un ECG a final del periodo de monitorización de 6 horas.
- *De >6 a 8 horas después de la primera dosis:* Si a las 6 horas el paciente presenta la frecuencia cardiaca más baja de las observadas desde que se le administró la primera dosis del medicamento se debe prolongar la monitorización durante al menos 2 horas y hasta que la frecuencia cardiaca aumente de nuevo.
- Recomendación para la **reanudación de la terapia** de Gilenya® tras la interrupción del tratamiento. Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis igual que con el inicio del tratamiento cuando:
  - Se interrumpa el tratamiento durante un día o más durante las 2 primeras semanas de tratamiento.
  - Se interrumpa el tratamiento durante más de 7 días durante las semanas 3 y 4 de tratamiento.
  - Se interrumpa el tratamiento durante más de 2 semanas después de por lo menos 1 mes de tratamiento.
- Recomendación de monitorizar durante toda la noche **después de la primera dosis** (o si aplica la monitorización de la primera dosis durante la reanudación del tratamiento).
  - Prolongar la monitorización de la frecuencia cardiaca durante al menos toda la noche en un centro médico y hasta resolución de las condiciones clínicas en los pacientes que requieren intervención farmacológica durante la monitorización al iniciar/reanudar el tratamiento. Repetir la monitorización de la primera dosis después de la segunda dosis de **Gilenya®**.
  - Prolongar la monitorización de la frecuencia cardiaca durante al menos toda la noche en un centro médico y hasta la resolución de las condiciones clínicas en los pacientes:
    - Con un bloqueo AV de tercer grado que aparezca en cualquier momento.
    - Cuando a las 6 horas:
      - Frecuencia cardiaca <45 lpm.
      - Aparición de un bloqueo AV de segundo grado o superior.
      - Intervalo QTc  $\geq$  500 msec.
- **Gilenya®** no está recomendado en los pacientes con:
  - Bloqueo de segundo grado Mobitz tip II o bloqueo AV de grado superior
  - Síndrome del seno enfermo
  - Bloqueo cardíaco sinoauricular
  - Prolongación QTc  $>$  470 msec (mujeres) o  $>$  450 msec (hombres)
  - Cardiopatía isquémica conocida incluyendo angina de pecho
  - Enfermedad cerebrovascular
  - Historia de infarto de miocardio
  - Insuficiencia cardíaca congestiva
  - Historia de paro cardíaco
  - Apnea del sueño grave
  - Historia de bradicardia sintomática
  - Historia de síncope recurrente
  - Hipertensión no controlada

Si se considera el tratamiento con **Gilenya®** en estos pacientes, los beneficios esperados deben superar los riesgos potenciales, y se debe pedir consejo a un cardiólogo para determinar la monitorización más adecuada. Al menos se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche.

- **Gilenya®** no está recomendado en pacientes que toman concomitantemente medicamentos antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III.
- **Gilenya®** no está recomendado en pacientes que concomitantemente toman medicamentos que se sabe que disminuyen el ritmo cardíaco. Si en estos casos se considera el tratamiento con **Gilenya®** los riesgos esperados deben superar los riesgos potenciales y se debe pedir consejo a un cardiólogo para cambiar a un tratamiento que no disminuya el ritmo cardíaco o, si no es posible, para determinar la monitorización más adecuada. Se recomienda prolongar la monitorización al menos durante toda la noche.
- **Gilenya®** disminuye el recuento de linfocitos en la sangre periférica. Es necesario controlar antes del inicio del tratamiento y controlar durante el tratamiento con **Gilenya®** el recuento de linfocitos periféricos (CBC, de sus siglas en inglés).
- **Gilenya®** puede aumentar el riesgo de infecciones. El inicio del tratamiento con **Gilenya®** se debe posponer en pacientes con infección activa grave hasta su resolución. Durante las infecciones graves se debe considerar la suspensión del tratamiento. No se debe administrar de forma concomitante antineoplásicos, inmunomoduladores e inmunosupresores debido al riesgo de efectos añadidos sobre el sistema inmune. Por este motivo, la decisión de utilizar corticosteroides de forma concomitante y prolongada debe considerarse cuidadosamente.
- La necesidad de instruir a los pacientes para notificar inmediatamente a su médico los signos y síntomas de infecciones durante el tratamiento con **Gilenya®** y hasta los dos meses después de su interrupción.
- En cuanto al carcinoma de células basales se recomienda vigilancia, mediante la realización de un examen de la piel previo al inicio del tratamiento y posteriormente como mínimo una vez al año. En el caso que se detecten lesiones dudosas potencialmente indicativas de carcinoma de células basales, se debe derivar al paciente a un dermatólogo.
- Recomendaciones específicas en referencia a la vacunación en los pacientes que inician o estén en tratamiento con **Gilenya®**.
- La necesidad de una evaluación oftalmológica completa 3-4 meses después de iniciar el tratamiento con **Gilenya®** para la detección precoz de alteración visual por edema macular inducida por el medicamento.
- La necesidad de una evaluación oftalmológica durante el tratamiento con **Gilenya®** en pacientes con diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis.
- El riesgo teratogénico de **Gilenya®**: la importancia de evitar el embarazo durante el tratamiento con **Gilenya®** y la necesidad de confirmar el resultado negativo de la prueba de embarazo antes del inicio del tratamiento. Esto se debe repetir a intervalos adecuados. La necesidad de advertir a las mujeres en edad fértil del riesgo

potencial grave en el feto y de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y al menos durante los dos meses después de la interrupción del tratamiento con **Gilenya®**.

- La necesidad de controlar la función hepática a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento con **Gilenya®** y posteriormente de forma periódica.
- La necesidad de proporcionar a los pacientes la **tarjeta recordatorio** para el paciente.

## ■ RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES

La **tarjeta recordatorio para el paciente<sup>3</sup>** debe contener los siguientes mensajes clave:

- Que se les va realizar un ECG al inicio y se les va medir la presión arterial antes de la primera dosis de **Gilenya®**.
- Que será necesario monitorizar su corazón por 6 o más horas después de la primera dosis de **Gilenya®**, incluyendo el control del pulso y de la presión arterial cada hora. Los pacientes podrían ser monitorizados con un ECG continuo durante las primeras 6 horas. Necesitarán un ECG a las 6 horas y en algunas circunstancias la monitorización supondrá la pernoctación en un centro médico.
- La necesidad de llamar a su médico en caso de interrumpir el tratamiento ya que la monitorización de la primera dosis puede tener que repetirse dependiendo de la duración de la interrupción y el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con **Gilenya®**.
- La necesidad de notificar inmediatamente al médico los síntomas que indican un ritmo cardíaco lento (tales como mareo, vértigo, náuseas o palpitaciones, después de la primera dosis de **Gilenya®**).
- **Gilenya®** no está recomendada en pacientes con enfermedad cardiaca o en aquellos pacientes que toman concomitantemente medicamentos que se sabe que disminuyen el ritmo cardíaco y deben informar a cualquier médico que visiten que ellos están en tratamiento con **Gilenya®**.
- Los signos y síntomas de infecciones y la necesidad de notificarlos inmediatamente al médico durante el tratamiento con **Gilenya®** y hasta dos meses después de su interrupción.
- La necesidad de notificar inmediatamente al médico cualquier síntoma de alteración visual durante el tratamiento con **Gilenya®** y hasta dos meses después de finalizar el tratamiento.
- Que **Gilenya®** es teratogénico y por ello las mujeres en edad fértil deben:
  - Realizarse una prueba de embarazo.
  - Estar utilizando un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con **Gilenya®** y al menos durante los 2 meses después de la interrupción del tratamiento.
  - Notificar inmediatamente al médico cualquier embarazo (intencionado o no intencionado) durante el tratamiento con **Gilenya®** y al menos durante los 2 meses después de la interrupción del tratamiento.
- La necesidad de una prueba de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y de la monitorización de la función hepática a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento con **Gilenya®** y posteriormente de forma periódica.

## Referencias:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fingolimod (▼Gilenya): nuevas contraindicaciones de uso en pacientes con patología cardíaca subyacente y recomendaciones de revisiones dermatológicas. Nota informativa MUH (FV), 11/2017, de 6 de noviembre de 2017. Disponible en la página web de la AEMPS: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH\\_FV\\_11-2017-gilenya.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_11-2017-gilenya.htm) (consultado 24 noviembre 2017).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ▼Gilenya, ficha técnica. Disponible en la página web de la AEMPS: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/11677005/FT\\_11677005.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/11677005/FT_11677005.pdf) (consultado 24 noviembre 2017).
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Aspectos importantes a recordar en el tratamiento con ▼Gilenya (fingolimod). Tarjeta recordatorio para el paciente. Disponible en la página web de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=verAnexo&CDolid=454> (consultado 24 noviembre 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>1,2</sup> la AEMPS en su Boletín Mensual de septiembre de 2017. Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos pueden consultarse en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos.

## Referencias:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Boletín Mensual de la AEMPS, septiembre 2017, páginas 6 a 9. Disponible en la web: [https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/septiembre/docs/boletin-mensual-MUH\\_septiembre-2017.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/septiembre/docs/boletin-mensual-MUH_septiembre-2017.pdf) (consultado 15 noviembre 2017).

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Blinatumomab (▼ Blincyto® -no comercializado)</b>	<b>Trastornos nervios craneales</b>	Teniendo en cuenta los casos de trastorno del nervio craneal notificados con blinatumomab en los ensayos clínicos y la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas incluyendo: casos graves, casos en los que el paciente mejoró con la retirada del medicamento, dos casos de re-exposición positiva, la plausibilidad biológica, la cronología temporal indicativa y el hecho de que los trastornos del nervio craneal han sido notificados como síntomas aislados sin otros signos de neurotoxicidad, se ha establecido trastorno del nervio craneal como nueva reacción adversa poco frecuente de blinatumomab. El término trastorno del nervio craneal se debe añadir en el listado de reacciones adversas como poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ a < 1/100).
<b>Bosentan (Stayveer®, Tracleer® y EFG)</b>	<b>Interacción con tadalafilo (Adcirca®, Ciales®, Citax®, Qizerz® y EFG)</b>	En un estudio recientemente publicado se observó que la exposición de tadalafilo se veía reducida por bosentan. Bosentan (125 mg dos veces al día), que es un sustrato de CYP2C9 y CYP3A4 y un inductor moderado de CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente CYP2C19, redujo la exposición sistémica de tadalafilo (40 mg una vez al día). No se ha demostrado de forma concluyente la eficacia de tadalafilo en pacientes que ya reciben tratamiento con bosentan. Por otro lado, tadalafilo no afectó a la exposición de (AUC y Cmax) de bosentan o sus metabolitos. Teniendo en cuenta esta información, la interacción entre tadalafilo y bosentan se incorporará a la información del producto de los medicamentos con bosentan.
<b>Enzimas proteolíticas (concentrado enriquecido en bromelaína) (Nexobrid®)</b>	<b>Reacciones de hipersensibilidad</b>	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas las reacciones anafilácticas (con manifestaciones como eccema, eritema, hipotensión, taquicardia y pirexia).
<b>Domperidona (Motilium® y EFG)</b>	<b>Interacciones con fármacos que prolongan el intervalo QT</b>	El uso de domperidona está contraindicado de forma conjunta con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, a excepción de apomorfina cuando los beneficios esperados superan los riesgos potenciales y se toman las precauciones recomendadas en la ficha técnica de los medicamentos con apomorfina. Esta información se incluirá en la ficha técnica de los medicamentos con domperidona.
<b>Doxiciclina (Dosil®, Doxiclat®, Doxipil®, Doxiten Bio®, Oracea®, Proderma®, Rexilen®, Vibracina® y EFG)</b>	<b>Reacción de Jarisch- Herxheimer</b>	Se va a incluir como reacción adversa de frecuencia desconocida la reacción Jarisch- Herxheimer, también conocida como reacción de Herxheimer o simplemente Herx, es una reacción febril aguda que ocurre tras la administración de antimicrobianos en diversas enfermedades espiroquetales.
<b>Hidróxido de magnesio (Magnesia Cinfa®, Magnesia Lainco®, Magnesia San Pellegrino®, Magnesia Seid® y combinaciones como Acyline®, Magnogene®)</b>	<b>Hipermagnesemia</b>	La excreción de magnesio puede ser insuficiente para equilibrar su absorción intestinal en pacientes con insuficiencia renal. Los niños constituyen una población vulnerable y presentan un mayor riesgo de desarrollar hipermagnesemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal o deshidratación. Es por ello que se incluye como advertencia en la información del producto el riesgo de hipermagnesemia para los medicamentos que contienen hidróxido de magnesio con una indicación aprobada en niños. También se ha incluido esta advertencia (hipermagnesemia) en adultos con insuficiencia renal. Teniendo en cuenta los casos identificados por notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y que el mecanismo de acción del hidróxido de magnesio sugiere una posible interacción en el tubo digestivo, se va a incluir como reacción adversa el dolor abdominal. En un análisis de las interacciones farmacológicas de prescripciones ambulatorias en lactantes y recién nacidos se concluyó que las interacciones entre aspirina e hidróxido de aluminio/magnesio podían tener un efecto reductor del salicilato sérico, es por ello que se va a incluir en la información del producto la posible interacción entre los medicamentos que contienen hidróxido de magnesio y los salicilatos, que puede producir un aumento de la excreción de salicilato.

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Interferón alfa-2b (Intron®)</b>	<b>Hiperpigmentación</b>	En una revisión previa de los datos de farmacovigilancia para peginterferón alfa-2b, se estableció como posible reacción adversa hiperpigmentación. El posible mecanismo subyacente es una regulación positiva de los receptores alfa de la hormona estimulante de melanocitos, inducida por el interferón alfa, que conduce a un aumento de la producción de melanina. Esto se puede considerar como un efecto de clase, en consecuencia, la pigmentación lingual se debe considerar como una posible reacción adversa asociada al uso de interferón alfa-2b.
<b>Isotretinoína oral (Acnemin®, Dercutane®, Flexresan®, Isdiben®, Isoacne®, Mayesta® y EFG)</b>	<b>Disfunción eréctil y disminución de la libido</b>	Los datos presentados en la última revisión sugieren que hay evidencia de que la isotretinoína pueda estar asociada con disfunción sexual incluyendo disfunción eréctil y disminución de la libido; el mecanismo responsable puede estar mediado por una reducción de la testosterona en plasma. Por este motivo se incluirán, en la información del producto de medicamentos con isotretinoína, como reacciones adversas los trastornos del aparato reproductor y de la mama de frecuencia desconocida: disfunción sexual incluyendo disfunción eréctil y disminución de la libido.
<b>Lenalidomida (Revlimid®)</b>	<b>Reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)</b>	Se ha identificado reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) como nueva reacción adversa y se incluirá una advertencia para la suspensión de tratamiento en caso de DRESS, además de las descritas en la información del producto [angioedema, exantema de grado 4, exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET)]. Se recomienda a los prescriptores informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata si se producen estos síntomas.
<b>Lenograstim (Granocyte®)</b>	<b>Glomerulonefritis, dolor musculoesquelético (mialgia, artralgia y dolor en las extremidades)</b>	Se ha identificado glomerulonefritis como nueva reacción adversa a lenograstim con una frecuencia desconocida. Los casos notificados generalmente se resolvieron con la reducción de la dosis o la retirada del medicamento. Se recomienda la monitorización mediante análisis de orina. También, se han identificado como reacción adversa muy frecuente dolor musculoesquelético, incluyendo artralgia, mialgia y dolor en las extremidades (además de dolor óseo y de espalda ya descritos en la información del producto).
<b>Mesalazina (jera) (Asacol, Claversal®, Lisacol®, Mezavant®, Pentasa®, Salofalk®)</b>	<b>Fotosensibilidad</b>	La fotosensibilidad se va incluir en la ficha técnica y el prospecto como reacción adversa con una frecuencia "rara". Se han notificado casos de fotosensibilidad asociados al uso de mesalazina, las reacciones notificadas fueron más graves en pacientes con condiciones previas de la piel como por ejemplo dermatitis atópica o eczema atópico.
<b>Metotrexato (Bertanel®, Glofer®, Imeth®, Metoject®, Nordimet®, Quinux® y EFG)</b>	<b>Hemorragia alveolar pulmonar</b>	Se han notificado casos de hemorragia alveolar pulmonar. Este acontecimiento puede estar asociado con vasculitis y otras comorbilidades. Si se sospecha la presencia de hemorragia alveolar pulmonar se debe considerar una broncoscopia con lavado broncoalveolar y radiografía de tórax para confirmar el diagnóstico.
<b>Nivolumab (▼ Opdivo®)</b>	<b>Aumento de peso en niños</b>	Tras la comercialización se han notificado casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKh). El resultado del análisis de estos datos ha demostrado que existe una asociación causal entre nivolumab y el síndrome de VKh, también conocido como síndrome uveomeníngeo, es una panuveítis granulomatosa bilateral y difusa que cursa con desprendimiento de retina seroso y que puede acompañarse de afectación del sistema nervioso central, alteraciones dermatológicas y auditivas. Por tanto, se incluye como reacción adversa de frecuencia no conocida en la información del producto esta asociación, la actualización afecta tanto a nivolumab en monoterapia como en combinación con ipilimumab.
<b>Olaparib (▼ Lynparza®)</b>	<b>Reacciones dérmicas graves</b>	Se ha identificado como reacción adversa frecuente: exantema (incluye exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema prurítico, exantema exfoliativo y eritema generalizado) y como poco frecuente: hipersensibilidad y dermatitis (dermatitis incluye, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa).

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Plerixafor (Mozobil®)	Esplenomegalia	Como efectos del bazo se han notificado casos de esplenomegalia y/o rotura tras la administración de medicamentos con plerixafor junto con el factor de crecimiento G-CSF. Se incluirán como reacciones adversas esplenomegalia y rotura esplénica con frecuencia no conocida en la información del producto.
Pramipexol (Mirapexin®, Oprynea® y EFG)	Distonía axial, incluyendo antecollis, campotormia y pleurostotonos (síndrome de Pisa)	Se va a añadir a la información del producto distonía axial, incluyendo antecollis, campotormia y pleurostotonos (síndrome de Pisa) ya que se ha notificado ocasionalmente en pacientes con enfermedad de Parkinson tras iniciar el tratamiento con este medicamento o aumentar su dosis. Aunque la distonía puede ser un síntoma de esta patología (Parkinson) en estos pacientes los síntomas mejoraron después de reducir la dosis o retirar pramipexol. Si se presenta distonía, se debe revisar el tratamiento dopamínérgico del paciente y considerar un ajuste de dosis de pramipexol.

(▼) medicamentos de 'seguimiento adicional' (durante sus primeros 5 años desde la autorización) de los que se recomienda la notificación de TODAS las sospechas de reacciones adversas que identifiquen los ciudadanos y los profesionales sanitarios,

## 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 médicalemente 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, 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.**