

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

ULTRA-LEVURA® (*SACCHAROMYCES BOULARDII*): NUEVA CONTRAINDICACIÓN DE USO EN PACIENTES EN ESTADO CRÍTICO O INMUNODEPRIMIDOS

Se han notificado casos de fungemia en pacientes tratados con *Saccharomyces boulardii* (Ultra-Levura®). Entre dichos casos, se incluían algunos con desenlace fatal en pacientes en estado crítico. Por ello, el producto se contraindica a partir de ahora en pacientes en estado crítico así como en pacientes inmunodeprimidos (ya estaba contraindicado en portadores de un catéter venoso central).

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha obligado a los laboratorios titulares de la comercialización de **Ultra-Levura®** a comunicar¹ la siguiente información directamente a los profesionales sanitarios mediante cartas personalizadas, denominadas *Direct Healthcare Professional Communications* o *DHPC*, en la normativa europea.

Se debe recordar que el *Saccharomyces boulardii* es un sustituto de la flora intestinal disponible en forma liofilizada, obtenido de un cultivo de una cepa de levadura. Está indicado para el tratamiento sintomático adyuvante de la diarrea aguda inespecífica, adicionalmente a la rehidratación y/o medidas dietéticas, y de los procesos diarreicos producidos por la administración de antibióticos. En algunos países también se encuentra autorizado para el tratamiento de la recurrencia de la diarrea por *Clostridium difficile*, como adyuvante a vancomicina y metronidazol.

La existencia del riesgo de fungemia en pacientes portadores de un catéter venoso central ya es conocida. Recientemente se han notificado casos con frecuencia rara, de cuadros de este tipo en pacientes hospitalizados en estado crítico o inmunodeprimidos (también sin ser portadores de catéter venoso central), cuyo resultado más frecuente ha sido la pirexia.

En la mayoría de los casos de **fungemia**, la resolución de la infección fue satisfactoria tras el cese del tratamiento con *S. boulardii*, la administración de tratamientos antifúngicos y la extracción del catéter cuando ha sido necesario. Sin embargo, el desenlace fue mortal para algunos de los pacientes que se encontraban en estado crítico.

■ RECOMENDACIONES

Por todo lo anterior, el producto se contraindica a partir de ahora en pacientes en estado crítico así como en pacientes inmunodeprimidos (ya estaba contraindicado en portadores de un catéter venoso central).

- Los pacientes que se encuentren en las proximidades de aquellos otros que estén siendo tratados con *S. boulardii* también pueden quedar expuestos al riesgo de contaminación por los microorganismos del medicamento. Por consiguiente, deberá prestarse especial atención durante la manipulación del producto en presencia de pacientes en estado crítico o inmunodeprimidos, o bien ante portadores de un catéter venoso central o periférico que no estén en tratamiento con *S. boulardii*.
- Para evitar cualquier contaminación a través de las manos o de la propagación de los microorganismos por vía aérea, los sobres o las cápsulas no se deben abrir en las habitaciones de los pacientes. Los profesionales sanitarios deberán llevar guantes durante la manipulación de los probióticos y, a continuación, desecharlos rápidamente y lavarse las manos debidamente.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Ultra-Levura (*Saccharomyces boulardii*): nueva contraindicación de uso en pacientes en estado crítico o inmunodeprimidos. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Diciembre 2017. Disponible en la página web de la AEMPS: <https://sinaem.aged.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2017/2017-12-12-Ultra-Levura.pdf> (consultado 31 enero 2018).

AGENTES DE CONTRASTE CON GADOLINIO: RECOMENDACIONES Y MEDIDAS ADOPTADAS TRAS LA REVISIÓN EUROPEA LLEVADA A CABO SOBRE EL RIESGO DE FORMACIÓN DE DEPÓSITOS TISULARES (CEREBRO Y OTROS)

Una revisión llevada a cabo por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha confirmado que, tras la administración de agentes de contraste con gadolinio, pequeñas cantidades de este metal quedan retenidas en el tejido cerebral de los pacientes. Se ha observado una mayor retención de gadolinio en el tejido cerebral con los agentes de contraste lineales que con los macrocíclicos. Hasta el momento, no hay evidencias de que la retención de gadolinio en el cerebro procedente de cualquier agente de contraste haya causado daños en pacientes. Dado que se desconocen los efectos a largo plazo de la retención de gadolinio en el tejido cerebral, la EMA ha recomendado la suspensión en la Unión Europea (UE) de los agentes lineales intravenosos, con la excepción del ácido gadoxético y del ácido gadobénico, que permanecerán disponibles únicamente para estudios hepáticos.

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), igual que el resto de agencias nacionales europeas, ha obligado a los laboratorios titulares de la comercialización de contrastes de gadolinio a comunicar¹ la siguiente información directamente a los profesionales sanitarios mediante cartas personalizadas, denominados *Direct Healthcare Professional Communications (DHPC)* en el ámbito europeo.

Previamente se llevó a cabo una revisión exhaustiva por parte de la EMA, en la que se puso de manifiesto, que tras la administración de agentes de contraste intravenosos con gadolinio durante la realización de exploraciones por resonancia magnética (RM), se producen depósitos de este metal en el tejido cerebral de los pacientes expuestos.

Se ha confirmado la formación de estos depósitos, tanto a través de estudios que miden las concentraciones de gadolinio con espectrometría de masas, como por la observación de incrementos de la intensidad de la señal en el tejido cerebral durante la realización de pruebas de RM. Se ha observado una mayor retención de este metal en el tejido cerebral con los **agentes lineales** que con los de tipo **macrocíclico**.

En el momento actual no hay evidencia de que la acumulación de ninguno de estos agentes haya causado daños en pacientes, y no se han atribuido efectos neurológicos adversos, tales como trastornos cognitivos o de movimiento, a ningún producto. Sin embargo, los riesgos a largo plazo de estos depósitos cerebrales son desconocidos y los datos de seguridad a largo plazo son limitados.

■ RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta toda la información disponible, entre la que se incluyen los datos que se conocen acerca de la retención de gadolinio en otros tejidos,

así como las opiniones de los grupos de expertos consultados, la EMA ha adoptado las siguientes medidas y recomendaciones al objeto de prevenir cualquier riesgo que pudiera asociarse a la acumulación de gadolinio en el cerebro:

- Se suspenden las autorizaciones de comercialización de los agentes intravenosos lineales **gadodiamida** y **gadoversetamida** y de la formulación intravenosa del ácido **gadopentético**.
- Se considera que el balance beneficio-riesgo de los agentes intravenosos lineales ácido **gadoxético** y ácido **gadobénico** es favorable únicamente para estudios hepáticos. Ambos agentes son captados por el hígado y pueden utilizarse para la obtención de imágenes de lesiones hepáticas mal vascularizadas, especialmente en imágenes de fase tardía, en las que los agentes macrocíclicos no son adecuados. Por lo tanto, se mantiene la autorización de comercialización del ácido **gadoxético** para su utilización en exploraciones hepáticas y se restringe la del ácido **gadobénico**, que sólo podrá usarse para dicho tipo de exploraciones.
- Se mantiene la autorización de comercialización de la formulación intra-articular de ácido **gadopentético** (no disponible en España), dado que la dosis del gadolinio utilizada para la administración de inyecciones articulares es baja y lo más probable es que los pacientes no requieran inyecciones repetidas.
- Todos los agentes macrocíclicos examinados – **gadobutrol**, ácido **gadotérico** y **gadoteridol** – permanecerán autorizados para sus indicaciones actuales.
- Dado que todos los agentes de contraste con gadolinio pueden causar la retención de este metal, se aconseja a los profesionales sanitarios que utilicen dichos productos sólo cuando no se pueda obtener información de diagnóstico esencial con explora-

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES PARA CONTRASTES CON GADOLINIO AUTORIZADAS EN LA UE

Medicamento	Tipo (formulación)	Estado de la autorización de comercialización*
Artirem®/Dotarem Arthro® (ácido gadotérico)	Macrocíclico (intra-articular)	Se mantiene (no comercializado en España)
Dotarem®/Clariscan® (ácido gadotérico)	Macrocíclico (i.v.)	Se mantiene
Gadovist® (gadobutrol)	Macrocíclico (i.v.)	Se mantiene
Magnevist® (ácido gadopentético)	Lineal (intra-articular)	Se mantiene (no comercializado en España)
Magnevist® (ácido gadopentético)	Lineal (i.v.)	Se suspende (no comercializado en España)
Multihance® (ácido gadobénico)	Lineal (i.v.)	Queda restringido para estudios hepáticos
Omniscan® (gadodiamida)	Lineal (i.v.)	Se suspende
Optimark® (gadoversetamida)	Lineal (i.v.)	Se suspende (no comercializado en España)
Primovist® (ácido gadoxético)	Lineal (i.v.)	Se mantiene**
Prohance® (gadoteridol)	Macrocíclico (i.v.)	Se mantiene

* Se actualizará la información de prescripción para productos cuya autorización se mantiene.

** Ácido gadoxético está autorizado únicamente para estudios hepáticos (órgano específico).

ciones sin contraste. Asimismo deberán utilizar las dosis más bajas que proporcionen un realce suficiente para el diagnóstico.

- Se han actualizado las fichas técnicas y prospectos de todos los agentes de contraste con gadolinio para incluir la información sobre seguridad que acaba de referirse y que se resumen en la siguiente tabla.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Agentes de contraste con gadolinio: recomendaciones y medidas adoptadas tras la revisión europea llevada a cabo sobre el riesgo de formación de depósitos tisulares (cerebro y otros). Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Diciembre 2017. Disponible en: <https://sinaem.agedmed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2017/2017-12-12-Gadolinio.pdf> (consultado 1 febrero 2018).

SOLUCIONES DE HIDROXIETILALMIDÓN (ISOHES®, VOLUVEN®, VOLULYTE®): RECOMENDACIÓN DE SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tras la evaluación de los datos de utilización de los medicamentos que contienen hidroxietilalmidón en diversos países europeos, el PRAC ha concluido que las medidas de minimización de riesgos introducidas en 2013 no han sido suficientemente efectivas. Por ello, ha recomendado la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos con hidroxietilalmidón en la Unión Europea (UE). Esta recomendación deberá ser ratificada por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh) del que forman parte todas las agencias de medicamentos de la UE y, en su caso por la Comisión Europea. Hasta que la decisión de suspensión de comercialización no sea efectiva, se recuerda la importancia de utilizar estos preparados de acuerdo a las condiciones autorizadas.

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ de la recomendación de suspensión de los medicamentos con **hidroxietilalmidón** (HEA) en la Unión Europea (UE) (**Isohes®, Voluven®, Volulyte®**), un expansor plasmático coloidal, autorizado para el tratamiento de la hipovolemia causada por hemorragia aguda cuando el tratamiento sólo con cristaloides no se considere suficiente.

En el 2013 se llevó a cabo una revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen HEA, motivada por los resultados de diversos estudios que indicaban un mayor riesgo de insuficiencia renal y mortalidad en pacientes con sepsis, o en estado crítico tratados con HEA. Tras esta revisión, con objeto de minimizar estos riesgos, se restringieron sus indicaciones, posología y duración del tratamiento y se contraindicó su uso en pacientes con sepsis, en estado crítico o quemados (ver Nota informativa de la AEMPS

MUH(FV) 29/2013 y ficha técnica de estos medicamentos). Se requirieron adicionalmente estudios en los que se analizase la utilización de estos medicamentos en la práctica clínica con objeto de valorar si estas medidas eran efectivas en la minimización de los riesgos.

Recientemente, se ha llevado a cabo una nueva revisión del balance beneficio-riesgo de HEA, motivada por los resultados de dos estudios de utilización de medicamentos con HEA, los cuales indican que en diversos países europeos se siguen utilizando en pacientes en estado crítico, con sepsis y en pacientes con daño renal, situaciones en las que el uso de estos medicamentos está contraindicado. Además, se han evaluado los resultados de los ensayos clínicos, estudios observacionales y datos de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas posteriores a 2013. La conclusión de esta nueva revisión ha sido que las medidas introducidas en 2013 no han sido suficientemente efectivas. El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha valorado la posible introducción de medidas adicionales para minimizar los riesgos de HEA, concluyendo que estas serían inefectivas o insuficientes.

Y en base a la importancia de los riesgos para los pacientes, el PRAC ha recomendado la suspensión de la comercialización de los medicamentos con HEA en la UE, considerando que se dispone de otras alternativas terapéuticas.

Deberá ser ratificada esta recomendación por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE. Mientras tanto, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas para las soluciones de HEA, recogidas en sus fichas técnicas, en particular:

- No utilizar soluciones de HEA en pacientes con sepsis, pacientes en estado crítico o en quemados, debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal grave y una mayor mortalidad.
- Utilizar las soluciones de HEA solo en caso de hipovolemia debida a hemorragia aguda, durante un máximo de 24 horas y vigilando la función renal durante al menos 90 días, siempre que no se considere suficiente el tratamiento con soluciones de cristaloides.

La AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante sobre este asunto.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Soluciones de hidroxietil-almidón: recomendación de suspensión de comercialización. Nota informativa MUH (FV), 1/2018, de 15 de enero de 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV_1_2018_HI-DROXIETILALMIDON.pdf (consultado 31 enero 2018).

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^{1,2} la AEMPS en sus Boletines Mensuales de octubre y noviembre 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, octubre 2017, páginas 4 a 8. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/octubre/docs/boletin-mensual-MUH_octubre-2017.pdf (consultado 31 enero 2018).
2. 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, noviembre 2017, páginas 7 a 10. Disponible en la web https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/noviembre/docs/boletin-mensual-MUH_noviembre-2017.pdf (consultado 31 enero 2018).

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

Fármaco (medicamentos)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Acetazolamida (Edemox®)	Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)	Basado en la evidencia disponible, incluyendo datos de notificación de sospechas de reacciones adversas así como de literatura, se ha encontrado una asociación entre el riesgo de pustulosis exantemática aguda generalizada y el uso de acetazolamida. Este hallazgo ha motivado que la información del producto (ficha técnica y prospecto) se modifique de manera que, en caso de aparición al inicio del tratamiento de un eritema generalizado febril asociado a pústulas debe considerarse como un posible síntoma de pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG). En caso de diagnóstico PEAG, el tratamiento con acetazolamida debe interrumpirse. Además, PEAG se ha incluido como reacción adversa al uso del medicamento con una frecuencia desconocida en la información del producto.
Ácido omega-3- ésteres etílicos (Omacor®, Omegoil® y EFG)	Reacciones de hipersensibilidad en pacientes con sensibilidad o alergia conocida al pescado	Tras la evaluación de los datos y de la bibliografía disponible se ha concluido que no se puede descartar una relación causal entre la administración de ésteres etílicos de ácidos omega 3 y reacciones de hipersensibilidad en pacientes con sensibilidad o alergia conocida al pescado. En consecuencia se va a incluir este dato como reacción adversa de frecuencia no conocida, así como una advertencia, en la información del producto.
Adalimumab (Humira®)	Reacciones adversas de hipersensibilidad	Teniendo en cuenta la documentación evaluada, se va a actualizar la información del producto para ampliar la advertencia sobre reacciones adversas de hipersensibilidad y el posible desenlace mortal asociado a éstas.
Alemtuzumab (Lemtrada®)	Riesgo para infecciones o empeoramiento de las infecciones existentes.	Por su mecanismo de acción, alemtuzumab aumenta el riesgo para infecciones o empeoramiento de las infecciones existentes. Basándose en el mecanismo de acción, se recomienda añadir una contraindicación para no iniciar el tratamiento con alemtuzumab en pacientes con infección activa grave hasta que ésta esté resuelta. Además, se incluye como advertencia evitar los alimentos posiblemente contaminados con listeria no sólo un mes antes, sino además 2 semanas antes y durante la perfusión del medicamento. También se advierte acerca de la posibilidad de desarrollar neumonitis en pacientes tratados con alemtuzumab tomando como base los casos identificados en estudios clínicos y mediante la notificación de sospechas de reacciones adversas.

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

Fármaco (medicamentos)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Alopurinol (Zyloric® y EFG)	Reacciones cutáneas graves [síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrolisis epidérmica tóxica (TEN), reacción adversa con eosinofilia y síndromes sistémicos (DRESS)]. Aumento de los valores de hormona estimulante del tiroides (TSH). Interacciona con hidróxido de aluminio y citostáticos. Contraindicado durante lactación.	<p>Teniendo en cuenta la documentación disponible, se ha demostrado una relación entre las reacciones cutáneas graves [tales como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrolisis epidérmica tóxica (TEN), reacción adversa con eosinofilia y síndromes sistémicos (DRESS)] y el alelo HLA-B*5801 en diversas poblaciones. Además, queda demostrado el beneficio de las pruebas de detección del genotipo HLA-B*5801 antes de iniciar el tratamiento con alopurinol para reducir el riesgo de reacciones cutáneas graves causadas por alopurinol en subgrupos de población de ascendencia asiática (población china Han, tailandesa y coreana).</p> <p>Adicionalmente, tras la revisión de la información disponible se ha observado un aumento de los valores de hormona estimulante del tiroides (TSH) (>5,5µIU/ ml) en pacientes sometidos a un tratamiento prolongado con alopurinol. También se va a incluir como reacción adversa “frecuente” (puede afectar a al menos 1 de cada 100 pacientes) el aumento de TSH.</p> <p>Entre las interacciones de alopurinol con otros medicamentos, se va a actualizar la información del producto para incluir un intervalo de al menos 3 horas entre la toma de hidróxido de aluminio y alopurinol ya que se produce un efecto atenuado del alopurinol cuando se administran ambos medicamentos. Por otro lado, se va a incluir información en caso de administración concomitante de alopurinol y citostáticos (tales como: p.ej ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, halogenuros de alquilo), ya que en estos casos se recomienda al médico someter al paciente a controles hematológicos periódicos.</p> <p>Así mismo, tras la revisión de la información disponible queda demostrado que este medicamento se excreta por la leche materna y puede provocar reacciones adversas en lactantes. Por tanto, no se aconseja su administración durante el período de lactancia.</p> <p>Entre las reacciones adversas al uso de este medicamento se van a incluir agranulocitosis, trombocitopenia y anemia aplásica con frecuencia muy rara (puede afectar a menos de 1 por cada 10.000 pacientes) especialmente en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.</p>
Amlodipino (Astudal®, Norvas® y EFG)	Necrólisis epidérmica tóxica (NET). Controlar la presión arterial el uso concomitante de inductores del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e <i>Hypericum perforatum</i> [hierba de San Juan])	<p>Tras la revisión de la información disponible en la literatura, se ha concluido que no se puede excluir una relación causal entre el uso de este medicamento y la aparición de necrólisis epidérmica tóxica (NET). Como resultado de lo anterior se va a incluir esta reacción adversa con frecuencia no conocida en la información del producto.</p> <p>Además, se ha puesto de manifiesto que el uso concomitante de inductores del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e <i>Hypericum perforatum</i> L. [hierba de San Juan]) con amlodipino puede modificar la concentración plasmática de este último, por lo tanto se debe controlar la presión arterial así como la dosis de amlodipino durante y después de la medicación concomitante.</p> <p>Asimismo, se ha identificado la presencia de este medicamento en leche materna y en consecuencia se ha de incluir una advertencia en la información de producto.</p>
Azitromicina (Aratro®, Zitromax® y EFG), claritromicina (Klacid® y EFG), eritromicina (Pantomicina® y EFG) y roxitromicina (Rulide® y EFG)	Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)	<p>Tras el análisis de la información procedente de la notificación de sospechas de reacciones adversas y de la literatura, se ha concluido que el uso de estos medicamentos puede asociarse a pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG). Teniendo en cuenta estos datos, se ha modificado la información del producto (ficha técnica y prospecto) de estos medicamentos, incluyendo advertencias sobre esta asociación. En el caso de aparecer estas reacciones cutáneas graves debe suspenderse el tratamiento.</p>
Bendamustina (Levact® y EFG)	Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	<p>La revisión periódica de los datos procedentes de la notificación de sospechas de reacciones adversas, así como de ensayos clínicos y de la bibliografía, ha concluido que no se puede excluir una relación de causalidad entre el uso de bendamustina y la aparición de una reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), urticaria, así como pneumonitis y hemorragia alveolar pulmonar. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas indicativos de DRESS y de que busquen atención médica inmediata si estos apareciesen.</p> <p>Además, se actualizará la información del producto para recomendar a los profesionales sanitarios, considerar la profilaxis antimicrobiana para <i>Pneumocystis</i> (p.ej. trimetoprim-sulfametoxazol) en pacientes con recuento bajo de CD4-T.</p>

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

Fármaco (medicamentos)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Bilastina (Bilaxten®, Ibis® y Obalix®)	Reacciones de hipersensibilidad graves	Tras la evaluación de los casos notificados se van a incluir en la información del producto las reacciones de hipersensibilidad (tales como anafilaxia, angioedema, disnea, erupción cutánea, edema localizado/hinchazón local y eritema) como reacciones adversas al uso del medicamento con frecuencia no conocida.
Carfilzomib (▼ Kyprolis®)	Acúfenos	Se ha identificado acúfenos como posible reacción adversa de aparición frecuente asociada al uso del carfilzomib. Esta reacción adversa se ha identificado teniendo en cuenta los datos de ensayos clínicos, la notificación de sospechas de reacciones adversas y además se ha tenido en cuenta que la aparición de acúfenos es conocida para otros fármacos del mismo grupo.
Cladribina (Leustatin®, Litak®)	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Tras la evaluación de los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) recibidos a través de la notificación de sospechas de reacciones adversas, así como los publicados en la literatura, se va a modificar la información del producto para incluir como advertencia a los profesionales sanitarios la necesidad de realizar un diagnóstico diferencial ante la posible aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva en los pacientes que presenten nuevos síntomas neurológicos o empeoramiento de los preexistentes. Los pacientes con sospecha de LMP no deben recibir más tratamiento con cladribina . Ver Nota informativa de la AEMPS, MUH (FV), nº 13/2017, en https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_13-2017-cladribina.htm .
Clormadinona (▼ Balianca®, ▼ Belara®, ▼ Elynor® y EFG)	Ansiedad y depresión	En base a los casos notificados, en los que existía una relación de causalidad razonable, incluyendo la mejora de la situación clínica del paciente con la retirada del medicamento, y teniendo en cuenta que ansiedad y depresión son posibles reacciones adversas conocidas para otros progestágenos, se incluirán estas entidades como posibles reacciones adversas asociadas al uso de clormadinona .
Colagenasa de <i>Clostridium histolyticum</i> (Xiapex®)	Intolerancia al frío en los dedos tratados	Después de la revisión acumulada de los casos notificados, se va a actualizar la información del producto para añadir intolerancia al frío en los dedos tratados como reacción adversa poco frecuente (puede afectar a hasta 1 de cada 100 personas).
Desloratadina (Aerius®, Daselta® y EFG) y loratadina (Civeran®), Clarityne® y EFG)	Aumento de peso	Después de evaluar la información disponible en EudraVigilance y en la literatura; así como el conocido papel que tienen los receptores de histamina H1 en la mediación del gasto y consumo de energía, se va a incluir aumento de peso como posible reacción adversa asociada al uso de loratadina y desloratadina con una frecuencia no conocida.
Dexametasona (implante intravítreo) (Ozurdex®)	Frecuencia mayor de cataratas, progresión de cataratas, hemorragia vítrea y aumento de presión intraocular.	Los resultados de un estudio observacional indican que los pacientes que reciben más de dos inyecciones del implante tienen mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas. Estas reacciones adversas observadas en estos pacientes en el mencionado estudio son ya conocidas para el producto (Ozurdex®): aparición de cataratas, progresión de cataratas, hemorragia vítrea y aumento de la presión intraocular.
Dexmedetomidina (Dexdor®)	Poliuria	Se ha identificado poliuria como nueva reacción adversa asociada al medicamento, de frecuencia no conocida.
Doxiciclina (Dosil®, Doxycilat®, Doxipil®, Doxiten Bio®, Oracea®, Proderma®, Rexilen®, Vibracina® y EFG)	Reacción de Jarisch-Herxheimer	Considerando la información procedente de la notificación de sospechas de reacciones adversas y de la literatura sobre la asociación conocida de doxiciclina con la reacción de Jarisch-Herxheimer, se va a incluir en la información del producto una advertencia en el uso de este medicamento sobre esta asociación. Algunos pacientes que sufran alguna infección por espiroquetas pueden experimentar una reacción de Jarisch-Herxheimer poco tiempo después de empezar a tomar doxiciclina. Además, se va a incluir como reacción adversa al medicamento con frecuencia no conocida la reacción de Jarisch-Herxheimer.
Etinilestradiol/ gestodeno (administración transdérmica) (Lisvy®)	Cutáneas (eritema, prurito e irritación cutánea fuera del lugar de aplicación)	Después de la evaluación de las sospechas de reacciones adversas notificadas, se añade a la información del producto, como reacción adversa de frecuencia no conocida, reacciones cutáneas tales como eritema, prurito e irritación cutánea fuera del lugar de aplicación.

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

Fármaco (medicamentos)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Fingolimod (▼ Gilenya®)	Arritmia ventricular polimórfica (PVA). Melanoma maligno, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células de Merkel. Meningitis criptocócica. Infecciones oportunistas y neoplasias.	<p>Tras la evaluación de los casos notificados de arritmia ventricular polimórfica (PVA por sus siglas en inglés) y los factores de riesgo presentes en los casos mortales, se va a incluir como contraindicación el uso de este medicamento en pacientes con afecciones cardíacas subyacentes.</p> <p>Además, en base a los casos notificados se va a añadir información sobre melanoma maligno, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células de Merkel como advertencia al uso del medicamento. También en la sección de reacciones adversas para advertir a los profesionales sanitarios sobre su posible aparición. En este sentido se incluyen detalles sobre las precauciones relativas a exposición a la luz solar sin protección, a fototerapia concomitante con radiación UVB o a fotoquimioterapia PUVA y la necesidad de una revisión específica de la piel que debe realizarse cada 6 a 12 meses.</p> <p>Hasta el momento en la información del producto se nombraba la posible aparición de casos de meningitis criptocócica como advertencia al uso de este medicamento. Sin embargo, ante los casos de meningitis criptocócica con desenlace mortal se va a actualizar la información del producto.</p> <p>También han aparecido infecciones tras el uso de este medicamento, en concreto el riesgo de infecciones oportunistas y de cáncer pueden deberse al efecto inmunosupresor de este medicamento; por lo tanto se va a incluir como advertencia el efecto inmunosupresor de fingolimod, informando sobre el posible aumento del riesgo en tratamientos a largo plazo y en pacientes con antecedentes de tratamientos inmunosupresores previos u otros factores de riesgo que podrían aumentar este riesgo (por ejemplo, la exposición solar, las infecciones o los procesos cancerígenos activos conocidos).</p>
Florbetaben (Neuraceq®)	Menor frecuencia de aparición de la RAM: irritación en el lugar de la inyección	Resultado de un estudio fase IV en el que se revisó el perfil de seguridad de este medicamento, se va a modificar la información del producto reduciendo la frecuencia de aparición de la reacción adversa: irritación en el lugar de la inyección de “frecuente” a “poco frecuente” (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).
Ibritumomab tiuxetan Yttrio-90 (Zevalin®)	Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda	De acuerdo a la información disponible se va a actualizar la sección sobre las posibles reacciones adversas asociadas al uso de este medicamento con objeto de ampliar la información disponible sobre el síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda, de manera que se especifique la frecuencia como “frecuente” (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas), dato que se extrae de un estudio sobre el tratamiento de consolidación en pacientes con linfoma folicular no tratados anteriormente.
Idelalisib (Zydelig®)	Alteraciones hepatoceulares	<p>Tras la evaluación de los casos notificados de lesión hepatocelular y los datos de alteraciones hepáticas procedentes de ensayos clínicos, se ha concluido que el uso de idelalisib se puede asociar a la aparición de alteraciones hepatoceulares. En el caso de aumento de transaminasas de grado 3 o 4 se debe interrumpir el tratamiento y monitorizar la función hepática. El tratamiento puede reanudarse a dosis más bajas una vez los valores de transaminasas disminuyen a grado 1 o inferior. El 26 % de los pacientes que reiniciaron el tratamiento a una dosis más baja, recurrieron en la elevación de transaminasas.</p> <p>Se ha observado la aparición de linfocitosis asociada al tratamiento con idelalisib en las dos primeras semanas de tratamiento. Este efecto se debe considerar un efecto farmacodinámico de idelalisib y no considerarse como progresión de la enfermedad sin otros hallazgos clínicos.</p>
Ipratropio/ salbutamol (Combiprasal®)	Acidosis láctica	<p>En la última revisión periódica de los datos de seguridad de este medicamento se han identificado casos notificados de acidosis láctica. Debido a que la hiperventilación compensatoria es un signo clínico importante en la acidosis láctica que además puede confundirse con un signo de asma o tratamiento insuficiente de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es importante diagnosticar la acidosis láctica que se desarrolla durante una exacerbación aguda, ya sea en asma grave o EPOC, que podría dar lugar, erróneamente, a la intensificación de la administración del ipratropio/ salbutamol.</p> <p>En consecuencia se ha incluido acidosis láctica como reacción adversa al uso del medicamento de frecuencia no conocida, además de una advertencia en la información del producto y detalles sobre el manejo de la acidosis láctica en caso de sobredosis con ipratropio/salbutamol.</p>

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

Fármaco (medicamentos)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Ixekizumab (Taltz®)	Anafilaxia	Como consecuencia la evaluación de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, se va a actualizar la advertencia de hipersensibilidad relacionada con el uso de este medicamento y se incluirá anafilaxia como reacción adversa con una frecuencia rara (puede afectar a 1 de cada 1000 pacientes).
Lansoprazol (Dostab®, Duomate®, Estomil® y EFG)	Alucinaciones	Se ha identificado como posible reacción adversa: alucinaciones de frecuencia de aparición desconocida en base a los casos notificados de sospechas de reacciones adversas y los publicados en la literatura científica.
Naltrexona/ bupropión (Mysimba®)	Angioedema	Se ha identificado angioedema como posible reacción adversa a la combinación de naltrexona y bupropión y no solo en monoterapia con bupropión (Elontril®, Zyntabac® y EFG).
Nalmefeno (Selincro®)	Mialgia. No reduce riesgo de suicidio en personas con consumo excesivo de alcohol	Después de la revisión de los casos disponibles se va a incluir mialgia como reacción adversa al medicamento con frecuencia no conocida. Además se amplían las advertencias de uso para incluir que nalmefeno no reduce el aumento de riesgo de suicidio en personas que presentan consumo excesivo de alcohol o toxicomanía, con o sin depresión concomitante.
Naloxegol oxalato (Movenig®)	Hipersensibilidad	Después de la revisión acumulada de los casos notificados se va a incluir hipersensibilidad como reacción adversa de frecuencia no conocida.
Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir (Viekiraxl®)	Depresión, pensamiento suicida e intentos de suicidio	Tras la revisión de los casos notificados, se va a incluir una advertencia informando sobre una posible relación causal entre el uso de este medicamento y la depresión; y menos frecuentemente, el pensamiento suicida e intentos de suicidio. Se recomienda por tanto, cierta precaución en pacientes con antecedentes previos de depresión o enfermedad psiquiátrica y el uso de este medicamento.
Peginterferón beta-1a (Plegridy®)	Alopecia	De acuerdo con las sospechas de reacciones adversas notificadas así como la información de otros medicamentos de la misma clase y los datos de un estudio clínico pivotal, se va a incluir alopecia como reacción adversa frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) al uso de peginterferón beta-1a, al considerarse un efecto de clase.
Pembrolizumab (Keytruda®)	Neumonía	Como resultado del análisis de los casos notificados, se ha acordado incluir en la información del producto neumonía como reacción adversa asociada al medicamento, con una frecuencia “poco frecuente” (puede afectar hasta 1 de cada 100 pacientes).
Rotigotina (Neupro®)	Diarrea	Se ha identificado diarrea como RAM asociada al uso de este medicamento con una frecuencia no conocida.
Roxitromicina (Rulide® y EFG)	Alteración visual y visión borrosa que pueden alterar la capacidad de conducción y uso de maquinaria.	Teniendo en cuenta la información disponible, se va a incluir alteración visual y visión borrosa como reacción adversa al uso de este medicamento con frecuencia no conocida. Además, en este sentido se va a actualizar la información sobre cómo el tratamiento con roxitromicina puede alterar la capacidad de conducción y uso de maquinaria en los pacientes.
Ruxolitinib (Jakavi®)	Neumonía	De acuerdo a la información disponible se va a incluir entre las reacciones adversas al uso de este medicamento: neumonía con frecuencia “frecuente” (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes).
Saccharomyces boulardii (Ultra-Levura®)	Fungemia	En base a la información de seguridad más reciente de este medicamento, así como a los datos de EudraVigilance y la literatura disponible se va a insertar una advertencia de fungemia en la información del producto. Teniendo en cuenta el riesgo potencial conocido de fungemia y los casos mortales notificados en pacientes sin inserción de catéteres venosos centrales, el uso de <i>S. boulardii</i> debe estar contraindicado en pacientes críticos o inmunodeprimidos y en consecuencia se actualizará la información del producto.
Topiramato (Acomil®, Fagadol®, Topamax®, Topibrain® y EFG)	Teratogenia (daño fetal y restricción en el crecimiento fetal)	La nueva información publicada sobre el riesgo teratogénico y el uso de este medicamento sugiere que topiramato atraviesa la barrera placentaria pudiendo causar daño fetal y restricción en el crecimiento fetal. Además, los datos indican una posible relación dosis-dependiente asociada al riesgo de malformaciones y un aumento del riesgo en embarazos posteriores de mujeres que han tenido previamente un hijo con una malformación congénita. Por este motivo es importante realizar pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con este medicamento y se recomienda el uso de anticonceptivos altamente eficaces en mujeres en edad fértil que estén tomando topiramato . Los efectos que se han observado en recién nacidos lactantes/ niños lactantes de madres tratadas con este medicamento incluyen: diarrea, somnolencia, irritabilidad y aumento de peso inadecuado.

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

Fármaco (medicamentos)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Tipranavir (Aptivus®)	Sobredosis de lurasidona (antipsicótico no disponible en España).	Tipranavir se administra con dosis bajas de ritonavir. Ritonavir (Norvir®) es un inhibidor fuerte de CYP3A4 y lurasidona (antipsicótico no disponible en España) es un sustrato de CYP3A4, por lo que la administración conjunta de ambos induce un aumento de la exposición a la lurasidona y puede dar lugar a una sobredosis de lurasidona. La información del producto de tipranavir se actualizará para incluir la contraindicación de su uso concomitante con lurasidona , entre otros antipsicóticos ya incluidos en la misma.
Ulipristal (Ellaone®, Esmya®)	Reacciones de hipersensibilidad	Después de la revisión de la información disponible se van a añadir a la información del producto reacciones de hipersensibilidad al medicamento, tales como edema generalizado, prurito, erupción, hinchazón facial o urticaria con frecuencia “poco frecuente” (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) y angioedema con frecuencia no conocida.
Vacunas conjugadas frente a Haemophilus influenzae tipo b (Hexyon®, Infanrix Hexa®, Infanrix IPV-HIB®, Pentavac®)	Erupción generalizada	De acuerdo a los casos notificados tras la administración de vacunas conjugadas frente a haemophilus influenzae tipo b, se va a incluir erupción generalizada como reacción adversa de frecuencia no conocida en la información del producto.

(▼): 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 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.