

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

FENTANIL DE LIBERACIÓN INMEDIATA: IMPORTANCIA DE RESPETAR LAS CONDICIONES DE USO AUTORIZADAS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa sobre la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas para minimizar el riesgo de abuso y/o dependencia con los medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ del necesario respeto de las condiciones autorizadas de uso terapéutico de los preparados con **fentanilo** de acción inmediata.

El **fentanilo** es un analgésico opioide, que interacciona predominantemente con el receptor opioide- μ . Los medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata están indicados para el **tratamiento del dolor irruptivo oncológico** en adultos que ya están recibiendo de forma crónica otro tratamiento de mantenimiento con opioides.

Las formas de administración de fentanilo de liberación inmediata son sistemas de administración oral o nasal que permiten la acción inmediata de principio activo (comprimidos sublinguales, formas sólidas orales con aplicador, película bucal, espray nasal). Los medicamentos actualmente disponibles en España de este tipo se describen en la **Tabla 1**:

La AEMPS ha constatado un aumento del uso de estos medicamentos que, junto a la preocupación por el riesgo de abuso y dependencia para los pacientes, ha motivado una revisión de la información disponible una vez consultado el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) y diversas sociedades científicas [Socie-

dad Española del Dolor (SED), Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC), Sociedad Española de Medicina General (SEMERGEN)].

La información revisada incluye tres aspectos importantes: **a**) la evolución del consumo de estos medicamentos; **b**) su uso en indicaciones no contempladas en la ficha técnica; y **c**) los casos notificados de abuso y dependencia en pacientes expuestos. Para ello se han consultado los datos suministrados por los laboratorios titulares de la autorización de comercialización en los informes periódicos de seguridad (IPS), los datos de consumo con cargo al Sistema Nacional de Salud (SNS) y las bases de datos BIFAP y FEDRA de la AEMPS.

- Los datos analizados muestran que el consumo global de **fentanilo** en España se ha incrementado en los últimos años (Informe² del Observatorio del Uso de Medicamentos de la AEMPS). Dentro del ámbito del SNS ha habido un aumento progresivo del uso de los preparados con **fentanilo** de liberación inmediata, habiéndose duplicado el consumo en el año 2016 con respecto al año 2010, un uso superior al de otros países de nuestro entorno.
- Adicionalmente, hay que llamar la atención sobre que una proporción significativa de los casos notificados de abuso y/o dependencia a nivel mundial se refieren a pacientes en los que se utilizaron los medicamentos fuera de la **indicación autorizada de dolor irruptivo oncológico**. El uso de **fentanilo** de liberación inmediata en dolor no oncológico supuso más de un 40% de los pacientes con una primera prescripción de fentanilo en atención primaria en 2016, aunque no se puede determinar el ámbito en el que se ha iniciado el tratamiento.
- Por otro lado, aunque no hay datos disponibles sobre la incidencia de abuso y dependencia relacionada con el uso de medicamentos con fentanilo de liberación inmediata, casi el 60% de los casos de abuso y/o dependencia notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia como sospechas de reacciones adversas se refieren a pacientes en los que fentanilo de liberación inmediata se utilizó para indicaciones no contempladas en la ficha técnica, en algunos de ellos durante períodos prolongados.

En resumen, se ha constatado un aumento del uso de las presentaciones de fentanilo de liberación inmediata y que un elevado porcentaje de estos tratamientos no cumplen con las condiciones de uso autorizadas para estos medicamentos, con el consiguiente riesgo de abuso y dependencia para los pacientes.

TABLA 1. MEDICAMENTOS EN ESPAÑA CON FENTANIL DE ACCIÓN INMEDIATA

Forma farmacéutica	Nombre comercial
Comprimidos sublinguales	Abstral®, Avaric®
Comprimidos para chupar con aplicador integrado	Abfentiq®, Actiq®
Película bucal soluble	Breakyl®
Comprimidos bucales	Effentora®
Solución para pulverización nasal	Instanyl®, Pefcent®

Diferentes autoridades sanitarias^{3,4} y organismos internacionales⁵ se han hecho eco del problema que supone el excesivo y creciente uso de opiáceos en los últimos años, especialmente aquellas formulaciones de liberación rápida, sin indicación aprobada para su uso en dolor crónico no oncológico. En nuestro país, diversas sociedades científicas han elaborado recomendaciones de buen uso de opiáceos⁶ y los departamentos de sanidad de algunas Comunidades Autónomas han desarrollado instrucciones o han analizado los problemas relacionados con el incremento en el uso de estos preparados de liberación inmediata.

■ RECOMENDACIONES

La AEMPS, teniendo en cuenta la información expuesta y considerando el riesgo de abuso y dependencia asociado a su uso, recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Recordar y respetar las condiciones de autorización de las formas de fentanilo de liberación inmediata, cuya indicación autorizada es el dolor irruptivo de origen oncológico tratado con un analgésico opioide de base.
- Valorar la necesidad del tratamiento y el uso de otras alternativas terapéuticas en pacientes que ya estén en tratamiento con fentanilo de liberación inmediata para dolor no oncológico. En estos pacientes se puede evaluar su potencial de abuso según los cuestionarios disponibles para ello^{6,7} y deben ser **informados adecuadamente del riesgo de abuso y dependencia asociado a su uso**.

La AEMPS continuará evaluando el uso de los medicamentos que contienen **fentanilo** de liberación inmediata y sus riesgos asociados, y en base a ello valorará la introducción de nuevas medidas para minimizar o prevenir estos riesgos.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. Nota MUH (FV), 5/2018, 21 de febrero de 2018. Disponible en la página web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-5_2018-Fentanilo.pdf (consultado 2 abril 2018).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Informe de Utilización de Medicamentos, U/OPI/V1/13022017, 21 de febrero de 2017. Disponible en la web de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf> (consultado 2 abril 2018).
3. Food and Drug Administration. Information by Drug Class: Opioid Medications. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm337066.htm>

4. Fisher B, et al. Prescription opioids, abuse and public health in Canada: is fentanyl the new centre of the opioid crisis? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Dec; 24(12):1334-6.
5. Frieden T, et al. Reducing the Risks of relief-The CDC Opioid Prescribing Guideline. *N Engl J Med* 374; 16: 1501-4.
6. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Gestión de riesgos y beneficios. Socidrogalcohol. SEMFYC, FAECAP, SECPAL.2017.
7. Valoración del Riesgo de abuso de opiáceos. Sociedad Española del Dolor (SED). Disponible en: https://www.sedolor.es/download/valoracion-del-riesgo-de-abuso-de-opiaceos/?wp_dmdl=377&masterkey=592eee60c6d49

RETINOIDEOS (ACITRETINA, ALITRETINOÍNA, ISOTRETINOÍNA): ACTUALIZACIÓN DE LAS MEDIDAS PARA EVITAR LA EXPOSICIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y DE LAS ADVERTENCIAS SOBRE EFECTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS

Tras la revisión en la Unión Europea (UE) de la información disponible sobre el riesgo de malformaciones congénitas y los datos de sus programas de prevención de embarazos establecidos en los países de la UE, así como de la información sobre el riesgo de trastornos neuropsiquiátricos, el PRAC ha recomendado modificar y armonizar estos programas en la UE y actualizar la información de los trastornos neuropsiquiátricos en la ficha técnica y prospecto de los retinoides administrados por vía oral. Para los retinoides tópicos se ha concluido que no tienen asociados estos riesgos, no obstante, se recomienda no utilizarlos durante el embarazo, ni en mujeres que estén planificando un embarazo. La AEMPS recomienda a los profesionales seguir estrictamente las condiciones de uso que recogerán las fichas técnicas de estos medicamentos y extremar las precauciones para evitar la exposición a los mismos durante el embarazo.

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ de las recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), una vez evaluada la información sobre riesgo teratogénico y neuropsiquiátrico de los retinoides, tanto por vía oral como tópico.

Los **retinoides**, derivados de la vitamina A, están indicados fundamentalmente en el tratamiento de distintas patologías de tipo dermatológico. En España se encuentran comercializados diversos medicamentos de administración oral que contienen acitretina, alitretinoína e isotretinoína y de administración tópica con tazaroteno, que se describen en la **Tabla 2**

Actualmente ya se describen en las fichas técnicas y prospectos de estos medicamentos tanto el riesgo de malformaciones congénitas asociado al

TABLA 2. MEDICAMENTOS EN ESPAÑA CON RETINOIDES POR VÍA ORAL Y TÓPICA

	Fármacos	Marcas comerciales
Retinoides orales	Acitretina	Neotigason®, Acitretina IFC®
	Alitretinoína	Toctino®
	Bexaroteno	Targretin®
	Isotretinoína	Acnemin®, Dercutane®, Flexresan®, Isdiben®, Isoacne®, Mayesta®
	Tretinoína	Vesanoid®
Bexaroteno y tretinoína no se utilizan actualmente en el Sistema Nacional de Salud (SNS)		
Retinoides tópicos	Adapalen	Differine®, Epiduo®, Tactuoben®
	Isotretinoína	Isotrex®
	Tazaroteno	Zorac®
	Tretinoína	Neocare®, Retirides®, Treclinac®
Tazaroteno es el único principio activo con consumo en el SNS		

uso de retinoides orales, como el de efectos neuropsiquiátricos (p. ej. depresión, ansiedad, cambios de humor o de comportamiento). No obstante, el Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha finalizado recientemente una revisión de la información actualmente disponible sobre estos riesgos.

El motivo de esta revisión ha sido la necesidad de evaluar: las posibles mejoras en las medidas de minimización de riesgos relacionadas con la teratogenicidad de los **retinoides** orales y su armonización en los países de la UE, si el riesgo de malformaciones congénitas se asocia también al uso de retinoides administrados por vía tópica, así como la información actual disponible sobre los efectos neuropsiquiátricos que pueden asociarse al uso de retinoides.

Las conclusiones y recomendaciones del PRAC han sido las siguientes:

– En relación al riesgo de **malformaciones congénitas**:

- Los retinoides orales no se deben utilizar durante el embarazo. Tampoco se deben utilizar en mujeres con capacidad de gestación excepto que se cumplan todas las condiciones del *Plan de Prevención de Embarazos* (PPE) para estos medicamentos (en España, **acitretina, alitretinoína e isotretinoína**).
- El PPE para estos medicamentos incluye el asesoramiento de las mujeres en cuanto a los riesgos de su uso durante el embarazo, requerimiento del uso de métodos anticonceptivos durante todo el tratamiento (se recomienda al menos un método no dependiente de administración por la usuaria) y posteriormente según las características de cada fármaco, así como la comprobación periódica (ideálmemente de forma mensual) de la ausencia de embarazo durante el tratamiento en las mujeres con capacidad de gestación. Por último, la firma por las pacientes y el médico de un documento sobre reconocimiento del riesgo.
- El PRAC ha recomendado, para facilitar esta labor a los profesionales sanitarios, elaborar materiales

de prevención de riesgos, simplificando los actualmente existentes y aplicables en todos los países de la UE. Estos materiales consistirán en lista/documento de comprobación para profesionales sanitarios, tarjeta de información para las pacientes y documento anual de reconocimiento del riesgo. Adicionalmente se incluirá una advertencia en el exterior de los envases de estos medicamentos.

- Para **bexaroteno y tretinoína**, ambos de administración oral, no se considera necesario establecer un PPE específico dado que tienen indicaciones diferentes (trastornos linfoproliferativos) y se utilizan en grupos de pacientes diferentes, fundamentalmente en el ámbito hospitalario.
- Para **retinoides aplicados por vía tópica**, se ha concluido que su absorción sistémica es prácticamente nula y no se considera que esta forma de administración se asocie con riesgo teratogénico. No obstante, su aplicación excesiva podría aumentar dicha absorción, por lo que, como medida de precaución, el PRAC ha recomendado que no se deben utilizar en el embarazo ni en mujeres que estén planificando un embarazo.

– Respecto al riesgo de trastornos neuropsiquiátricos:

- Los datos procedentes de algunos estudios presentan limitaciones y no permiten establecer una relación clara con el uso de retinoides orales. No obstante, en base a los casos notificados y considerando que los pacientes con patología dermatológica severa pueden ser más vulnerables a la aparición de alteraciones neuropsiquiátricas, se recomienda a los profesionales y pacientes, y/o sus cuidadores, que estén atentos a la aparición de signos y síntomas de alteraciones neuropsiquiátricas durante el tratamiento (p. ej. cambios de humor o de comportamiento).

El PRAC ha recomendado actualizar esta información en las fichas técnicas y prospectos de los **retinoides orales** y ha considerado que los retinoides de administración tópica no se asocian con estos efectos.

Estas recomendaciones deberán ser ratificadas por el Comité de Evaluación de Medicamentos (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

■ RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta estas conclusiones, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Extremar las precauciones para **evitar la exposición de retinoides** durante el **embarazo**, cumpliendo estrictamente las condiciones de uso autorizadas, establecidas en las fichas técnicas de estos medicamentos. En particular:
 - Establecer el tratamiento con retinoides orales solo en el caso de que se considere absolutamente necesario.
 - Informar detalladamente a las mujeres con capacidad de gestación y/o a sus cuidadores sobre el riesgo de malformaciones congénitas y aborto espontáneo asociado a estos medicamentos, así como las medidas preventivas que se deben adoptar durante el tratamiento y posteriormente.
 - Asegurar el uso de métodos anticonceptivos por las pacientes con capacidad de gestación, tanto desde el inicio del tratamiento como a lo largo del mismo y durante un periodo tras su finalización que depende del medicamento utilizado (**hasta un mes después** para **alitretinoína** e **isotretinoína** y **tres años** para **acitretina**).
 - Para comprobar la ausencia de embarazo antes, durante y posteriormente al tratamiento se deben realizar controles periódicos (idealmente mensualmente durante el tratamiento y un mes después de finalizarlo, en el caso de acitretina se recomienda cada 1 a 3 meses durante los tres años posteriores).
- Vigilar la posible aparición en los pacientes en tratamiento de síntomas o signos de **alteraciones neuropsiquiátricas** como cambios de humor o de comportamiento, en particular en pacientes con antecedentes de depresión. Informar a los pacientes y a sus familiares o cuidadores sobre la posible aparición de estas alteraciones y que acudan al médico en el caso de estos síntomas apareciesen.

■ INFORMACIÓN ADICIONAL

Las condiciones y detalles del PPE para retinoides orales se actualizarán en las fichas técnicas y prospectos de estos medicamentos. Simultáneamente se actualizarán los materiales informativos sobre prevención de riesgos para profesionales y pacientes actualmente disponibles en España (para **alitretinoína** e **isotretinoína**), que se podrán consultar en la página web de la AEMPS (sección CIMA y apartado correspondiente de la sección de

Farmacovigilancia). También se elaborarán este tipo de materiales para **acitretina**.

■ Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Retinoides (acitretina, alitretinoína, isotretinoína): actualización de las medidas para evitar la exposición durante el embarazo y de las advertencias sobre efectos neuropsiquiátricos. Nota informativa MUH (FV), 6/2018, de 5 marzo de 2018 (correcciones 19 marzo). Disponible en la página web: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_02-Esmya.htm (consultado 2 abril 2018).

ÁCIDO OBETICÓLICO (▼ OCALIVA®): AJUSTAR LA DOSIFICACIÓN EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA E INSUFICIENCIA HEPÁTICA DE MODERADA A GRAVE

Tras la notificación de reacciones adversas hepáticas graves con dosis de ácido obeticólico más altas de las recomendadas, se recomienda ajustar la dosis en aquellos pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. Se debe controlar la progresión de la colangitis biliar primaria a través de una adecuada evaluación clínica y de laboratorio, en todos los pacientes.

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha obligado al laboratorio titular a informar¹ mediante carta a los profesionales sanitarios del riesgo detectado al no seguir la posología recomendada de uso del **ácido obeticólico (▼ Ocaliva®)**.

▼ Ocaliva® es un agonista del receptor farnesoidé X (RXF) y un ácido biliar modificado, autorizado en combinación con ácido ursodesoxicólico (AUDC; Ursobilane®, Ursochol®), para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en adultos que no responden adecuadamente al AUDC o como monoterapia en adultos que no toleran el AUDC.

Tras su comercialización, se han notificado casos graves de daño hepático y muerte en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, a los que se les había dosificado **ácido obeticólico** en una pauta de administración más frecuente de la recomendada. Se ha observado que las reacciones adversas relacionadas con el hígado han ocurrido tanto al inicio del tratamiento como después de meses de tratamiento.

■ RECOMENDACIONES

Para evitar riesgos de daño hepático se recuerda a los profesionales sanitarios:

- Es necesario ajustar la dosis en aquellos pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.
- Se debe controlar la progresión de la colangitis biliar primaria a través de una adecuada evaluación clínica y de laboratorio, en todos los pacientes, para determinar si es necesario realizar ajuste de dosis.
- Se requiere la estrecha monitorización de los pacientes que presenten un mayor riesgo de descompensación hepática, incluidos aquellos en los que las pruebas de laboratorio evidencien empeoramiento de la función hepática o progresión a cirrosis.
- Se deberá reducir la frecuencia de administración de Ocaliva® en pacientes cuya enfermedad haya progresado a estadios avanzados (es decir, de Child-Pugh A a Child-Pugh B o C).

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ▼Ocaliva® (ácido obeticólico): dosificación en pacientes con colangitis biliar primaria e insuficiencia hepática de moderada a grave. Carta de seguridad para Profesionales sanitarios, 8 febrero 2018. Disponible en: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2018/2018-2-8-ES-Ocaliva.pdf> (consultado 2 abril 2018).

IBUPROFENO: ESTUDIO SUGIERE EFECTOS EN LA FISIOLOGÍA TESTICULAR

La Agencia Francesa de Seguridad de Medicamentos ha informado de los resultados de un estudio clínico de Dinamarca, en el que se constata que ibuprofeno a dosis altas y períodos prolongados de tratamiento puede afectar a la fisiología de los testículos.

Recientemente la Agencia Francesa de Seguridad de Medicamentos y productos para la Salud (ANSM) ha informado¹ de los resultados de un estudio llevado a cabo en Dinamarca con ibuprofeno. El ibuprofeno es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) utilizado principalmente para el dolor y la fiebre.

La ANSM ha tomado nota de los resultados de un estudio² realizado en Dinamarca, en colaboración con un equipo del francés INSERM (*Institut national de la santé et de la recherche médicale*), sobre los efectos del ibuprofeno en la fisiología testicular.

Este estudio, que involucró a 31 voluntarios deportivos varones sanos, 14 de los cuales recibieron ibuprofeno en una dosis de 1.200 mg diarios durante 6 semanas, sugiere que el ibuprofeno administrado en estas condiciones puede alterar la fisiología testicular. Sin embargo, los niveles de testosterona observados en estos voluntarios siguen siendo normales. Además, no se encontra-

ron consecuencias clínicas (trastornos de la fertilidad masculina, impotencia, trastornos de la libido) a partir de estas observaciones biológicas.

Este estudio se está analizando a nivel europeo para determinar, en particular, si se necesitan más estudios sobre estos efectos.

En esta etapa, estos resultados no alteran la relación beneficio-riesgo del ibuprofeno cuando se usa de acuerdo con su ficha técnica en las condiciones autorizadas de utilización.

■ RECOMENDACIONES

La ANSM recuerda a los profesionales sanitarios y a los pacientes la gran importancia de respetar las modalidades de tratamiento (dosis y duración) definidas en el marco de la autorización de comercialización (ver Fichas Técnicas y Prospectos) de **ibuprofeno**, a saber, un uso con la dosis efectiva más baja, durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas del paciente.

Referencias

1. ANSM. Rappel sur le bon usage de l'ibuprofène après la publication d'une étude qui suggère des perturbations de la physiologie testiculaire - Point d'Information. ANSM, 10 de enero de 2018, Francia. Disponible en: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-sur-le-bon-usage-de-l-ibuprofene-apres-la-publication-d'une-étude-qui-suggère-des-perturbations-de-la-physiologie-testiculaire-Point-d-Information> (consultado 3 abril 2018).
2. Kristensen DM, et al. Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. PNAS, 2018: Disponible en: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1715035115 (consultado 3 abril 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 de seguridad 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 3**, según informa^{1,2} la AEMPS en sus Boletines Mensuales de enero y febrero de 2018.

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, enero 2018, páginas 6 a 8. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/enero/docs/boletin-mensual-MUH_enero-2018.pdf (consultado 3 abril 2018).

evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Boletín Mensual de la AEMPS, enero 2018, páginas 6 a 8. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/enero/docs/boletin-mensual-MUH_enero-2018.pdf (consultado 3 abril 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, febrero 2018, páginas 6 a 8. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/febrero/docs/boletin-mensual-MUH_febrero-2018.pdf (consultado 3 abril 2018).

TABLA 3. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS

Fármaco (medicamentos)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Alteplasa (Actilyse®)	Reacciones de hipersensibilidad	<p>Para productos que contienen alteplasa autorizados para el tratamiento trombolítico en infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar masiva aguda con inestabilidad hemodinámica e ictus isquémico agudo.</p> <p>Las reacciones de hipersensibilidad inmunomedida pueden ser provocadas por el principio activo alteplasa, la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación), alguno de los excipientes, el tapón del vial de vidrio con el polvo que contiene goma natural (un derivado del látex). Tras el tratamiento no se ha observado formación sostenida de anticuerpos para la molécula del activador recombinante de plasminógeno tisular humano. No hay experiencia sistemática con la readministración del medicamento. También existe riesgo de reacciones de hipersensibilidad mediadas por un mecanismo no inmunitario.</p> <p>El angioedema constituye la reacción de hipersensibilidad más frecuente notificada con alteplasa. Este riesgo puede aumentar en la indicación de ictus isquémico agudo y/o por el tratamiento concomitante con inhibidores del ECA. Los pacientes tratados para cualquier indicación autorizada se deben vigilar por si presentan angioedema durante o en las 24 h siguientes a la perfusión.</p> <p>Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave (p. ej. angioedema), se debe suspender la perfusión e iniciar de inmediato un tratamiento adecuado. Esto puede incluir intubación.</p>
Azitromicina , formulaciones de uso sistémico (Zitromax® y EFG)	Interacción con colchicina	<p>Se ha constatado la interacción entre azitromicina en formulaciones de uso sistémico y colchicina. La administración conjunta de azitromicina con colchicina podría aumentar los niveles séricos de colchicina.</p>
Carbonato de lantano (Fosrenol®)	Depósitos de lantano y complicaciones gastrointestinales	<p>Se han notificado casos de depósitos de lantano en la mucosa gastrointestinal, principalmente después del uso prolongado. Aún no se conoce la importancia clínica de este hallazgo. Durante el tratamiento con carbonato de lantano, tanto los médicos como los pacientes deben estar atentos a los signos y los síntomas de trastornos gastrointestinales, en especial estreñimiento y dolor/distensión abdominal que podrían indicar obstrucción intestinal, fleo o subíleo. Se debe volver a evaluar el tratamiento con carbonato de lantano en aquellos pacientes que presenten estreñimiento grave u otros signos y síntomas gastrointestinales graves.</p> <p>Para comprimidos masticables de lantano: se han notificado complicaciones gastrointestinales graves asociadas a los comprimidos no masticados o mal masticados.</p>

TABLA 3. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS (CONT.)

Fármaco (medicamentos)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Cefuroxima sódica (Prokam®, Ximaract® y EFG)	Uso intracameral y trastornos oculares	<p>Se han notificado casos graves de reacciones oculares después del uso intracameral, de viales de cefuroxima sódica autorizados para la administración intravenosa/intramuscular, para los que el uso intracameral no está aprobado.</p> <p>Existen preparaciones de cefuroxima que sí tienen autorizada esta administración. Estas reacciones incluyeron edema macular, edema retiniano, desprendimiento de retina, toxicidad retiniana, alteraciones visuales, agudeza visual reducida, visión borrosa, opacidad corneal y edema corneal.</p>
Claritromicina (Klacid® y EFG)	Acontecimientos cardiovasculares	<p>En algunos estudios observacionales se ha identificado un riesgo, de frecuencia rara, a corto plazo, de arritmia, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular asociada a macrólidos, incluida claritromicina. Dado el alcance de la investigación llevada a cabo en el área y la amplia exposición en el mercado de claritromicina, el PRAC consideró que estaba justificado realizar una actualización de las advertencias de producto para medicamentos que contengan claritromicina, con el objetivo de permitir a los profesionales sanitarios tener en cuenta los hallazgos epidemiológicos en el contexto de los beneficios conocidos del tratamiento con claritromicina.</p>
Cloruro de metiltioninio (azul de metileno) (Proveblue®, antídoto de la metahemoglobinemia, aún no comercializado)	Síndrome serotoninérgico y fotosensibilidad	<p>Se han notificado varios casos de síndrome serotoninérgico, incluidos los casos descritos en las publicaciones médicas.</p> <p>La revisión de todos los datos disponibles, junto con que se conoce que el cloruro de metiltioninio se asocia a toxicidad grave del sistema nervioso central y que actúa como un inhibidor de la mono-aminooxidasa respaldó la posible relación causal entre su uso y síndrome serotoninérgico con el uso concomitante con fármacos serotoninérgicos. Se debe evitar el uso concomitante con fármacos serotoninérgicos y en caso de administrarlos conjuntamente, se debe supervisar a los pacientes tratados con esta combinación por la posible aparición del síndrome serotoninérgico. Si se producen síntomas del síndrome serotoninérgico, se interrumpirá el tratamiento con cloruro de metiltioninio y se iniciará un tratamiento complementario.</p> <p>Por último, se ha identificado fotosensibilidad como nueva reacción adversa asociada a la administración de este medicamento.</p>
Dulaglutida (▼Trulicity®)	Obstrucción gastrointestinal	Se ha identificado obstrucción intestinal no mecánica en pacientes que recibían tratamiento con dulaglutida como nueva reacción adversa asociada al medicamento.
Epoprostenol (Flolan®, Veletri® y EFG)	Insuficiencia cardíaca de gasto elevado	Se ha identificado insuficiencia cardíaca de gasto elevado como nueva reacción adversa asociada a la administración de este medicamento.
Febuxostat (Adenuric®)	Agranulocitosis	Se ha identificado agranulocitosis como nueva reacción adversa asociada a la administración de febuxostat.
Filgrastim (▼Accofil®, Neupogen®, Nivestin®, Ratiograstim®, Zarzio®) Lenograstim (Granocyte®) Lipegfilgrastim (▼Lonquex®) Pegfilgrastim (Neulasta®)	Aortitis	Se ha notificado aortitis en pacientes sanos y con cáncer que reciben G-CSF. Los síntomas incluyen fiebre, dolor abdominal y de espalda, malestar y aumento de los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva y neutrófilos). En la mayoría de los casos la aortitis se diagnosticó mediante tomografía computarizada y generalmente se resolvió tras la retirada del tratamiento con G-CSF.

TABLA 3. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS (CONT.)

Fármaco (medicamentos)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Gentamicina vía sistémica (Genta-Gobens® y EFG)	Lesión renal, pérdida de audición, síndrome adquirido de Fanconi	Se ha identificado lesión renal aguda y pérdida de audición irreversible, sordera, como nuevas reacciones adversas asociadas a la administración de este medicamento. Asimismo, se ha identificado como reacción adversa, síndrome adquirido de Fanconi en pacientes tratados con dosis altas de gentamicina en un ciclo prolongado.
Glucosamina (Acenam®, Arafisio®, Cartisorb®, Coderol®, Duartron®, Glufan®, Gluniro®, Herpescorbin®, Xicil®)	Interacción con antagonistas de la vitamina K (acenocumarol Sintrom®, warfarina Aldocumar®)	Existen datos limitados sobre posibles interacciones medicamentosas de glucosamina, pero se han informado elevaciones del parámetro INR con antagonistas orales de la vitamina K. Por lo tanto, los pacientes tratados con antagonistas orales de la vitamina K deben ser vigilados de cerca en el momento del inicio o de la finalización del tratamiento con glucosamina.
Ibrutinib (▼ Imbruvica®)	Paniculitis	Se ha identificado paniculitis como nueva reacción adversa asociada a la administración de ibrutinib.
Ivermectina por vía tópica (Soolantra®)	Hinchazón de la cara	Se ha identificado hinchazón de la cara como nueva reacción adversa asociada a la administración de ivermectina por vía tópica.
Lumacaftor/ ivacaftor (▼ Orkambi®)	Aumento de la creatin-fosfoquinasa en sangre	Se ha identificado aumento de la creatin-fosfoquinasa (CPK) en sangre como nueva reacción adversa asociada a la administración del medicamento.
Metotrexato (Bertane®, Glofer®, Imeth®, Metoject®, Quinux®, Nordimet® y EFG)	Hemorragia pulmonar alveolar	Se ha identificado hemorragia pulmonar alveolar con metotrexato utilizado para las indicaciones reumatólogicas como nueva reacción adversa. Esta reacción se ha asociado con vasculitis y otras comorbilidades. Se incluye en las recomendaciones y advertencias para el profesional sanitario, que ante un paciente con sospecha de hemorragia alveolar, para confirmar el diagnóstico, se deben iniciar inmediatamente las pruebas de detección.
Pemetrexed (Alimta®)	Diabetes insípida nefrogénica y necrosis tubular renal	Se han identificado diabetes insípida nefrogénica y necrosis tubular renal como nuevas reacciones adversas asociadas a la administración de pemetrexed. Se monitorizará de manera frecuente a los pacientes con el objeto de detectar posibles signos o síntomas de diabetes insípida y se vigilará cualquier alteración de la función renal.
Ritonavir (Norvir®) Ritonavir/lopinavir (Kaletra®) Ritonavir/paritaprevir/ombitasvir (▼ Viekirax®)	Interacción con levotiroxina (Dexnon®, Eutirox® y EFG)	Se han notificado casos que indican una interacción potencial de los medicamentos que contienen ritonavir y aquellos con levotiroxina. Se deben monitorizar los niveles de TSH en pacientes tratados con ritonavir cuando se administra con levotiroxina al menos en el primer mes de iniciar y/o finalizar el tratamiento con ritonavir.
Simeprevir (Olysio®)	Fotosensibilidad	Durante la fase posautorización se han notificado reacciones de fotosensibilidad, algunas de ellas requirieron hospitalización. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de reacciones de fotosensibilidad y limitar todo lo posible la exposición al sol. Se explicará a los pacientes la importancia de aplicar medidas de protección solar apropiadas durante el tratamiento con simeprevir, tales como llevar ropa protectora y utilizar protector solar.

TABLA 3. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS (CONT.)

Fármaco (medicamentos)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Simvastatina (Alcosin®, Belmalip®, Colemin®, Glutasey®, Inegy®, Pantok®, Vytorin®, Zocor® y EFG)	Reacción anafiláctica	Se ha identificado reacción anafiláctica como nueva reacción adversa relacionada con la administración de simvastatina.
Somatropina (Genotropin®, Humatropin®, Norditropin®, Nutropin®, Omnitropin®, Saizen®, Zomacton®)	Interacciones con terapia de estrógenos orales	<p>Debido a la interacción entre somatropina y estrógenos orales, en mujeres con terapia de sustitución de estrógenos por vía oral, puede ser necesaria una dosis más alta de hormona de crecimiento para alcanzar el objetivo del tratamiento. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina suspende el tratamiento con estrógenos orales, es posible que deba reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona del crecimiento y/o los efectos adversos.</p> <p>Parece que los hombres presentan un incremento de la sensibilidad al IGF-I (del inglés, insulin-like growth factor 1) con el tiempo. Esto significa que existe un riesgo de que los hombres reciban un tratamiento excesivo.</p>
Tramadol (Adolonta®, Ceparidin®, Dolpar®, Gelotradol®, Tioner®, Tradonal Retard®, Zyram® y EFG)	Metabolismo por CYP2D6 y en ultrarrápidos riesgo de toxicidad. Precaución de uso en niños. No en lactancia materna. Riesgo de tolerancia y dependencia	<p>Basado en la revisión de los datos disponibles de bibliografía y teniendo en cuenta las aportaciones proporcionadas por el Grupo de Trabajo de Farmacogenómica y el Comité Pediátrico, el PRAC recomienda añadir una advertencia clara sobre el metabolismo del tramadol a través del CYP2D6, así como sobre su uso en niños en un contexto postoperatorio y con deterioro de la función respiratoria.</p> <p>Metabolizadores ultrarrápidos: tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Se debe tener en cuenta que aquellos pacientes que sean metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6, tienen riesgo de desarrollar toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.</p> <p>Uso postoperatorio en niños: En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida depresión respiratoria.</p> <p>Niños con deterioro de la función respiratoria: No se recomienda el uso de tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias altas, traumatismo múltiple o que estén sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.</p> <p>Tolerancia y dependencia: puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.</p> <p>Uso de tramadol durante la lactancia materna: tramadol se excreta en la leche materna. Los datos disponibles han llevado a la recomendación de que no debe utilizarse tramadol durante la lactancia o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.</p>

TABLA 3. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS (CONT.)

Fármaco (medicamentos)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Vedolizumab (▼ Entyvio®)	Visión borrosa y neumonía	Se han identificado visión borrosa y neumonía como nuevas reacciones adversas relacionadas con la administración de vedolizumab.

(▼): 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.

¿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.