

# Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

## DOLUTEGRAVIR (▼TIVICAY®, ▼TRIUMEQ®) Y RIESGO DE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL: COMO MEDIDA DE PRECAUCIÓN, SE RECOMIENDA EVITAR EL EMBARAZO EN MUJERES EN TRATAMIENTO

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de los resultados preliminares de un estudio observacional en los que se muestran un incremento de riesgo de defectos del tubo neural en niños nacidos de madres expuestas a dolutegravir (▼Tivicay®, ▼Triumeq®) en el momento de la concepción. Mientras se analizan con detalle todos los datos disponibles, la AEMPS recomienda como medida de precaución: No prescribir dolutegravir a mujeres que planeen un embarazo; las mujeres con capacidad de gestación deben de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento; descartar la presencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento; en caso de que se confirme un embarazo durante el primer trimestre, se debe de advertir a la mujer que no interrumpa el tratamiento y que acuda a la consulta. Se recomienda cambiar dolutegravir por otra alternativa terapéutica siempre que sea posible.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> de los resultados preliminares de un estudio observacional en los que se muestran un incremento de riesgo de defectos del tubo neural en niños nacidos de madres expuestas a dolutegravir (▼Tivicay®, ▼Triumeq®) en el momento de la concepción.

Dolutegravir es un fármaco antirretroviral disponible en España con los nombres comerciales de ▼Tivicay® (monofármaco) y ▼Triumeq® (asociación con abacavir y lamivudina), indicado en el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (consultar la ficha técnica de ▼Tivicay® y ▼Triumeq® para una información detallada).

Los resultados preliminares de un estudio observacional (estudio TSEPAMO) indican un incremento de riesgo de defectos del tubo neural en niños nacidos de madres tratadas con dolutegravir en el momento de la concepción.

En particular, estos resultados muestran 4 casos de defectos del tubo neural entre 426 niños cuyas madres estaban tratadas con dolutegravir en el momento de la concepción. Esto supone una incidencia de defectos del tubo neural de aproximadamente el 0,9% (4/426) en comparación con el 0,1% (14/11.173) en niños cuyas madres estaban tratadas con otros antirretrovirales. No se han observado casos

en niños cuyas madres iniciaron el tratamiento con dolutegravir durante el embarazo (0/2.749). Los resultados finales del estudio estarán disponibles aproximadamente en un año.

Los estudios de toxicología reproductiva no han mostrado ningún hallazgo relevante. Del mismo modo, otros datos sobre el uso de dolutegravir durante el embarazo, incluidos los datos de los registros de tratamiento antirretroviral en pacientes embarazada, ensayos clínicos y datos posautorización no han indicado un riesgo de defectos del tubo neural. Se está llevando a cabo una evaluación detallada de todos los datos disponibles sobre este asunto.

### ■ RECOMENDACIONES PARA LOS PROFESIONALES

Mientras se analizan con detalle todos los datos disponibles, se recomienda a los profesionales sanitarios como medida de precaución:

- En mujeres con capacidad de gestación, debe descartarse la presencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir.
- Las mujeres con capacidad de gestación deben evitar el embarazo durante el tratamiento mediante el uso de métodos anticonceptivos eficaces.
- No utilizar dolutegravir en mujeres que estén planeando quedarse embarazadas.
- Si una mujer se queda embarazada mientras está utilizando dolutegravir, se debe cambiar a otra alternativa terapéutica siempre que sea posible.

La información disponible sobre este asunto está siendo evaluada por el Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), cuya información pública está accesible en su web<sup>2</sup>. La AEMPS informará de las conclusiones y recomendaciones una vez finalizada dicha evaluación.

### ■ RECOMENDACIONES PARA MUJERES EN TRATAMIENTO CON DOLUTEGRAVIR

Con fecha 31 de mayo de 2018 se ha distribuido una Carta<sup>3</sup> a los profesionales sanitarios, con el texto informando de estas recomendaciones, una vez consensuada su redacción en el PRAC, para su distribución a cuenta de los laboratorios titulares del medicamento, Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.

- Los datos provisionales de un estudio reciente indican que estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de espina bífida en los niños cuyas

madres tomaban alguno de estos medicamentos cuando se quedaron embarazadas.

- Por esto, y aunque aún se están analizando todos los datos, como medida de precaución, es importante que siga las siguientes recomendaciones si está en tratamiento con alguno de estos dos medicamentos:
  - No deje de utilizar el medicamento sin consultar con su médico.
  - Si es una mujer que puede concebir, utilice métodos anticonceptivos mientras esté utilizando ▼Tivicay® o ▼Triumeq®.
  - Consulte con su médico si está planificando un embarazo o se queda embarazada, para valorar si son posibles otras alternativas de tratamiento.

## Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Dolutegravir (▼Tivicay®, ▼Triumeq®) y riesgo de defectos en el tubo neural: como medida de precaución, se recomienda evitar el embarazo en mujeres en tratamiento. Nota informativa de seguridad MUH (FV), 8/2018, de 23 de mayo de 2018. Disponible en la web: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH\\_FV\\_08-Dolutegravir.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_08-Dolutegravir.htm) (consultado 4 junio 2018).
2. **European Medicines Agency (EMA).** New study suggests risk of birth defects in babies born to women on HIV medicine dolutegravir. 18 mayo 2018. Disponible en la web: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2018/05/news\\_detail\\_002956.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/05/news_detail_002956.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
3. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Dolutegravir (▼Tivicay®, ▼Triumeq®): riesgo de defectos del tubo neural en bebés nacidos de mujeres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción. Carta de seguridad para Profesionales sanitarios, 8 febrero 2018. Disponible en la página web de la AEMPS: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2018/Dolutegravir-Tivicay-Triumeq-DHPC-31-mayo-2018.pdf>.

## AZITROMICINA\*: AUMENTO DE LA TASA DE RECAÍDAS DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

**La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de los resultados de un ensayo clínico (aunque no se consideran lo suficientemente sólidos), como para asumir que la exposición prolongada a azitromicina después de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) (uso fuera de indicación) puede estar relacionada con un mayor riesgo de recaída de neoplasias hematológicas. Los riesgos de la exposición prolongada a azitromicina después de un TCMH**

**pueden ser superiores a los beneficios esperados para el medicamento. Se cuestiona la seguridad del tratamiento profiláctico con azitromicina a largo plazo en esta población de pacientes.**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha recomendado a los laboratorios titulares de autorización de medicamentos con azitromicina, el envío de una Carta<sup>1</sup> a los profesionales sanitarios informando de nuevos riesgos en una indicación no autorizada, después de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).

El ensayo clínico francés ALLOZITHRO<sup>2</sup> "Evaluation of the efficacy of azithromycin to prevent bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation" (N.º EudraCT: 2013-000499) patrocinado por la institución académica francesa perteneciente a los Hospitales de París, "Assistance publique des hôpitaux de Paris", fue diseñado para evaluar si la administración profiláctica temprana de azitromicina mejoraba la supervivencia libre de disminución de la función respiratoria (flujo de aire) 2 años después de la realización de un TCMH.

**Diseño del estudio:** ensayo aleatorizado, controlado con placebo con grupos en paralelo, realizado en 19 centros académicos de trasplante en Francia, en el que se incluyeron pacientes ≥16 años sometidos a TCMH tras haber sufrido una neoplasia hematológica. El período de reclutamiento abarcaba desde febrero de 2014 hasta agosto de 2015. Fueron aleatorizados un total de 480 pacientes: 243 debían recibir **azitromicina** (250 mg) 3 veces por semana durante 2 años; 237 debían recibir placebo durante dos años, comenzando en el momento del régimen de acondicionamiento. Se evaluaron los efectos inmunomoduladores del tratamiento con **azitromicina** para la prevención a largo plazo del SBO.

- **Objetivos principales del estudio:** El objetivo primario de eficacia fue la supervivencia sin disminución del flujo de aire a los 2 años de la aleatorización. Los principales objetivos secundarios fueron la supervivencia global y el síndrome de bronquiolitis obliterante a los 2 años.
- **Resultados del estudio:** la administración del tratamiento (**azitromicina vs placebo**) finalizó el 26 de diciembre de 2016, es decir, a los trece meses de haber completado el reclutamiento. Tras revisar los datos de forma enmascarada (se analizaron los datos disponibles a fecha 26 de abril de 2017) el comité de supervisión de seguridad de los datos (DSMB) detectó un desequilibrio en el número de recaídas hematológicas (77 frente a 48 pacientes; HR [IC del 95%] = 1,6 [1,12-2,4] para **azitromicina** y placebo). Los autores concluyeron que, entre los pacientes sometidos a TCMH alogénico tras neoplasias hematológicas, la administración temprana de **azitromicina** como profilaxis empeoró la supervivencia sin disminución del flujo de aire

\* Medicamentos con azitromicina autorizados y comercializados en España: **Aratro**®, **Zitromax**® y EFG.

en relación a placebo. Los autores determinaron que los resultados del estudio se veían limitados, entre otros factores, por la finalización prematura del mismo y concluyeron que el daño potencial asociado a la recaída requería de investigación adicional.

## ■ EVALUACIÓN SOBRE LA SEGURIDAD

Los resultados del análisis de los datos disponibles no sugieren que este riesgo sea aplicable, ni a otras poblaciones de pacientes, ni a las indicaciones aprobadas en el uso a corto o largo plazo de **azitromicina**.

Si bien no ha podido identificarse el mecanismo exacto, y a pesar de la ausencia de otros datos que las corroboren, los resultados de este ensayo clínico se consideran lo suficientemente sólidos como para asumir que la exposición prolongada a **azitromicina** después de un TCMH (uso fuera de indicación) puede estar relacionada con un mayor riesgo de recaída de neoplasias hematológicas.

Los riesgos de la exposición prolongada a **azitromicina** después de un TCMH pueden ser superiores a los beneficios esperados para el medicamento. Se cuestiona la seguridad del tratamiento profiláctico con **azitromicina** a largo plazo en esta población de pacientes.

## ■ RECOMENDACIONES

El ensayo clínico ALLOZITHRO, que investigaba el uso prolongado de **azitromicina** para prevenir el síndrome de bronquiolititis obliterante (SBO) en pacientes que habían sido sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) debido a una neoplasia hematológica, ha sido interrumpido prematuramente tras observarse un aumento del riesgo de recaídas en pacientes que recibían **azitromicina** en comparación con aquellos que recibían placebo.

- Aunque no ha podido identificarse con exactitud en este estudio el mecanismo por el que la **azitromicina** contribuyó al incremento del riesgo de sufrir recaídas de neoplasias hematológicas, se considera que la exposición prolongada a **azitromicina** después de un TCMH puede incluir riesgos que superan los beneficios.
- La **azitromicina** no está autorizada para la profilaxis del SBO en pacientes sometidos a TCMH.

## Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Azitromicina: aumento de la tasa de recaídas de neoplasias hematológicas y mortalidad en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas. Carta de seguridad para Profesionales sanitarios, mayo 2018. Disponible en la web: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilancia-Doc/2018/Azitromicina-2018-05-8.pdf>.
2. **Bergeron A et al.** Effect of Azithromycin on Airflow Decline-Free Survival After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: The ALLOZITHRO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 318(6): 557-66.

## DENOSUMAB (▼XGEVA®): RIESGOS DE NUEVAS NEOPLASIAS MALIGNAS PRIMARIAS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado la carta remitida por el laboratorio titular de ▼Xgeva® (denosumab) mediante la que se recuerda a los profesionales: **En los ensayos clínicos realizados en pacientes con neoplasias malignas avanzadas, se ha observado una mayor frecuencia de nuevas neoplasias primarias en los pacientes tratados con ▼Xgeva® (denosumab) en comparación con aquellos tratados con ácido zoledrónico; la incidencia acumulada de nuevas neoplasias primarias al año fue del 1,1% en los pacientes tratados con denosumab en comparación con el 0,6% en los pacientes tratados con ácido zoledrónico; no se observó ningún patrón que pueda relacionar el tratamiento con tipos de cáncer específicos o con neoplasias concretas.**

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado y aprobado la carta<sup>1</sup> dirigida por el laboratorio titular del medicamento ▼Xgeva® a los profesionales sanitarios.

El medicamento **denosumab (▼Xgeva®)** está indicado para:

- Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea.
- Tratamiento de adultos y adolescentes con el esqueleto maduro, con tumor de células gigantes de hueso no resecable o cuando la resección quirúrgica implique morbilidad grave.

Durante el análisis agrupado de cuatro ensayos de fase III realizados en pacientes con neoplasias avanzadas y afectación ósea, se observó una mayor frecuencia en el desarrollo de nuevas neoplasias primarias en los pacientes tratados con **denosumab (▼Xgeva®)** 120 mg una vez al mes, en comparación con los pacientes tratados con **ácido zoledrónico** (4 mg una vez al mes) durante las fases de tratamiento primario doble ciego de estos ensayos.

Se produjeron nuevas neoplasias primarias en 54/3.691 (1,5%) de los pacientes tratados con **denosumab (▼Xgeva®)** (mediana de exposición de 13,8 meses; rango: 1,0–51,7) y en 33/3.688 (0,9%) de los pacientes tratados con **ácido zoledrónico** (mediana de exposición de 12,9 meses; rango: 1,0–50,8). La incidencia acumulada al año fue del 1,1% en el caso de **denosumab** y del 0,6% en el caso de **ácido zoledrónico**, respectivamente. No se observó ningún patrón que pueda relacionar el tratamiento con tipos de cáncer específicos o con neoplasias concretas.

La información del producto (ficha técnica y prospecto) se actualizará para incluir esta información.

## Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** ▼Xgeva® (denosumab): riesgo de nuevas neoplasias malignas primarias. Carta de seguridad para Profesionales sanitarios. Mayo de 2018. Disponible en: [https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2018/Denosumab-XGEVA\\_DHPC\\_Neoplasias-malignas-primarias-16-mayo-2018.pdf](https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2018/Denosumab-XGEVA_DHPC_Neoplasias-malignas-primarias-16-mayo-2018.pdf).

## 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 recientemente en el PRAC.**

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado los cambios en las fichas técnicas y los prospectos de los siguientes medicamentos que se describen en la **Tabla 1**, según informa<sup>1</sup> la AEMPS en su Boletín Mensual de abril 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 sobre medicamentos de uso Humano, abril 2018, páginas 5 a 8. Disponible en la web de la AEMPS: [https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/abril/docs/boletin-mensual-MUH\\_abril-2018.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/abril/docs/boletin-mensual-MUH_abril-2018.pdf) (consultado 04 junio 2018).

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

Fármaco (medicamentos)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Aminolevulinato de metilo (Metvix® crema)</b>	Seguimiento de pacientes	Dada la experiencia limitada de exposición posautorización en el tratamiento de la queratosis actínica y la enfermedad de Bowen en pacientes trasplantados en terapia inmunosupresora, se ha considerado necesario actualizar la información del producto con los datos actualmente disponibles para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos. En dicha información pasará a incluirse la recomendación de llevar a cabo en esta población un estrecho seguimiento de los pacientes, realizando un nuevo tratamiento si fuese necesario. Adicionalmente se hará constar que no hay experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Bowen en pacientes con antecedentes de exposición a arsénico.
<b>Amitriptilina (Deprelío®, Tryptizol®)</b>	Ojos secos	Nueva reacción adversa.
<b>Cobicistat (Tybost®); cobicistat + elvitegravir + emtricitabina + tenofovir (Stribild®)</b>	Contraindicación con lurasidona (aún no comercializado)	Concentraciones elevadas de lurasidona pueden asociarse al desarrollo de arritmias cardíacas por prolongación del intervalo QT, convulsiones y colapso cardiovascular. Consecuentemente se añadirá en la información del producto la contraindicación/advertencia de la administración concomitante con lurasidona.
<b>Cefadroxilo (Duracef®, y EFG)</b>	Interacción con probenecid (no está comercializado)	Los datos procedentes de una revisión bibliográfica en relación con el uso concomitante de cefadroxilo con probenecid indican que probenecid interacciona con diversos tipos de cefalosporinas e inhibe de forma competitiva la eliminación renal de cefadroxilo aumentando así su concentración plasmática. Se incluirá en la información de todos los medicamentos que contienen cefadroxilo su potencial interacción con probenecid.
<b>Dasatinib (Sprycel®)</b>	Infección por citomegalovirus (CMV)	Nueva reacción adversa.
<b>Delapril/manidipino (Bimade®, Vivace®); Delapril/indapamida (aún no comercializado)</b>	Disgeusia/ageusia, pérdida de consciencia/síncope	Nuevas reacciones adversas.

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

Fármaco (medicamentos)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Diclofenaco/misoprostol (Artrotec®)</b>	Teratogenicidad	<p>A partir de un estudio en relación con el efecto de la exposición a misoprostol al inicio del embarazo y en vista de los datos de seguridad sobre la combinación diclofenaco/misoprostol que han sido presentados por el laboratorio titular, se ha considerado necesario actualizar la información del producto para incluir el riesgo de teratogenicidad.</p> <p>El probenecid en España induce contracciones uterinas y está relacionado con casos de aborto, nacimientos prematuros, muerte fetal y malformaciones fetales. Se ha notificado un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de malformaciones en los embarazos expuestos a misoprostol durante el primer trimestre, en comparación con una incidencia del 2% en el grupo control. En particular, la exposición prenatal a misoprostol se ha relacionado con el síndrome de Moebius, el síndrome de bridas amnióticas y con el desarrollo de diversas anomalías del sistema nervioso central. Se han observado otras alteraciones incluida la artrogriposis. Por consiguiente:</p> <p>Se debe informar a las mujeres sobre el riesgo de teratogenicidad. Si la paciente deseara continuar con su embarazo después de la exposición intrauterino a misoprostol, se realizará un estrecho seguimiento ecográfico del embarazo, prestando especial atención a las extremidades y la cabeza del feto.</p> <p>Asimismo, se ha considerado importante reflejar los posibles riesgos asociados a la exposición a diclofenaco en mujeres embarazadas en consonancia con lo previamente establecido para el ácido acetilsalicílico y los AINE.</p> <p>La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría afectar negativamente al embarazo y/o el desarrollo embrionario/fetal. Los datos de estudios epidemiológicos indican un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformación cardíaca y gastroquias tras el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al inicio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó de menos del 1% hasta, el 1,5%, aproximadamente. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas da lugar a un aumento de la pérdida antes y después de la implantación y de la mortalidad embriofetal. Además, se ha notificado en animales, a los que se les ha administrado un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico, un aumento en la incidencia de diversas malformaciones, incluidas las cardiovasculares. Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar) y a alteración renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligohidramnios. Por su parte pueden exponer tanto a la madre como al recién nacido a posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que se puede producir incluso a dosis muy bajas y a inhibición de las contracciones uterinas que da lugar a un parto retrasado o prolongado.</p> <p>A las mujeres en edad fértil, antes de iniciar tratamiento con diclofenaco/misoprostol, se les debe informar acerca del riesgo de teratogenicidad. El tratamiento no se deberá iniciar hasta que se excluya el embarazo, y las mujeres hayan recibido información completa sobre la importancia de una anticoncepción adecuada durante el tratamiento. La administración de diclofenaco/misoprostol está contraindicada en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos por lo que si se sospecha un embarazo, se deberá interrumpir el tratamiento de inmediato.</p>
<b>Ezetimiba/rosuvastatina (Lipocomb®, Twicor®)</b>	Interacciones farmacológicas	<p>A partir de una revisión de datos bibliográficos se ha considerado necesario incluir en la información del producto el riesgo de interacción farmacológica de ezetimiba/rosuvastatina con simeprevir (Olysio®) así como con regorafenib (▼ Stivarga®).</p>

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

Fármaco (medicamentos)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Ibuprofeno (Pedeo® 5m/ml solución inyectable) en tratamiento del conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional.</b>	Perforación gástrica	Nueva reacción adversa.
<b>Lapatinib (Tyverb®)</b>	Hipertensión arterial pulmonar	Nueva reacción adversa.
<b>Levocetirizina (Aralevo®, Muntel®, Xazal®)</b>	Crisis oculógica	Nueva reacción adversa.
<b>Metotrexato oral e inyectable (Nordimet®) para indicaciones no oncológicas</b>	Recomendaciones terapéuticas	<p>Pauta posológica: Para indicaciones no oncológicas el tratamiento con metotrexato se deberá administrar una vez por semana. La administración accidental diaria en lugar de semanal puede resultar potencialmente mortal para el paciente. Por dicho motivo, la advertencia sobre la administración semanal se destacará dentro de la información del producto.</p> <p>Fertilidad y reproducción: Bibliografía reciente en la que se investiga la influencia del tratamiento con metotrexato a dosis bajas sobre la fertilidad masculina así como sobre el desenlace de los embarazos tras la exposición paterna, no ha mostrado un riesgo aumentado de malformaciones y abortos. La ficha técnica y el prospecto se actualizarán para reflejar esta nueva información.</p> <p>Ha sido llevado a cabo un amplio y reciente estudio prospectivo con el objetivo de evaluar el riesgo acumulado de abortos espontáneos y defectos de nacimiento graves tras la exposición al tratamiento con metotrexato a dosis bajas (&lt; 30 mg/semana). La información del producto se actualizará con los nuevos datos disponibles sobre los riesgos para el embarazo, prevención de embarazos durante el tratamiento, información a los pacientes, tipo de malformaciones observadas y recomendaciones médicas en caso de gestación.</p> <p>Reacciones adversas: Se han identificado casos de osteonecrosis de mandíbula secundaria a los trastornos linfoproliferativos, como nueva reacción adversa asociada a la administración del medicamento. Esta información se incorporará a la información del producto.</p> <p>Interacciones: Tanto el metotrexato como el óxido nítrico alteran el metabolismo del folato. Dada la verosimilitud biológica de esta interacción, la ficha técnica de los medicamentos que contienen metotrexato se actualiza para reflejarla e indicar que se debe evitar su uso concomitante.</p>
<b>Ospemifeno (Senshio®)</b>	Cefalea	Nueva reacción adversa.
<b>Oxitocina (Syntocinon®)</b>	Reacción anafiláctica en mujeres con alergia al látex	Se han notificado casos de reacción anafiláctica después de administrar oxitocina a mujeres con alergia conocida al látex. Debido a la homología estructural existente entre la oxitocina y el látex, la alergia/intolerancia a este último puede ser un importante factor de riesgo predisponente para la aparición de reacciones anafilácticas tras la administración de oxitocina. Esta información será incluida en la información del producto.
<b>Sitagliptina (Januvia®), Sitagliptina/metformina (Janumet®)</b>	Trombocitopenia	Nueva reacción adversa.
<b>Vortioxetina (Brintellix®)</b>	Angioedema y urticaria	Nuevas reacciones adversas.

## 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. A su vez se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que desde 1995 coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y participa desde 1984 en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, junto con más de 130 países.

### ¿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: [https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento\\_adicional.htm#lista\\_europea](https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#lista_europea)
- 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:** desde el 15 de enero de 2013 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.