

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

NUSINERSÉN (▼SPINRAZA®): HIDROCEFALIA COMUNICANTE NO ASOCIADA A MENINGITIS NI A HEMORRAGIA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha revisado el texto de la información remitida por el laboratorio titular de nusinersen (▼Spinraza®) con motivo de los casos notificados de hidrocefalia comunicante no asociada a meningitis ni a hemorragia. Varios de estos pacientes (algunos niños) fueron tratados mediante la colocación de una válvula de derivación ventrículo-peritoneal (VDVP).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha recomendado al laboratorio titular de autorización de medicamentos con **nusinersén (▼Spinraza®)**, el envío de una Carta¹ a los profesionales sanitarios informando del posible riesgo de hidrocefalia comunicante no asociada a meningitis ni a hemorragia.

Se han notificado casos de hidrocefalia comunicante no asociada a meningitis ni a hemorragia en pacientes (incluyendo niños) tratados con **Spinraza®**. Varios de estos pacientes fueron tratados mediante la colocación de una válvula de derivación ventrículo-peritoneal (VDVP).

Spinraza® es un medicamento indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) 5q que se administra por vía intratecal mediante punción lumbar. Tras una pauta inicial de cuatro dosis de carga durante un ciclo de 63 días, se administra cada cuatro meses.

Se han notificado casos (incluyendo niños) de hidrocefalia comunicante, no asociada a meningitis ni a hemorragia, en pacientes con AME tratados con **Spinraza®**. Dadas las posibles consecuencias de la hidrocefalia no tratada, a través de esta comunicación, se desea alertar a los médicos implicados en el tratamiento de pacientes con AME sobre el posible riesgo de hidrocefalia comunicante asociada a la administración de **Spinraza®**. Se recomienda a estos facultativos que informen, tanto a los pacientes como a sus cuidadores, acerca de este posible riesgo y que les aconsejen estar alerta con respecto a los signos y/o síntomas sugestivos del citado cuadro clínico (por ejemplo: vómitos o cefaleas persistentes, disminución inexplicable del nivel de conciencia y, en niños, aumento del perímetro craneal).

Aquellos pacientes que presenten tales signos y/o síntomas deberán ser sometidos a seguimiento estrecho, considerando la posibilidad de realizar una evaluación exhaustiva, al objeto de detectar o descartar la existencia de hidrocefalia. En el caso de que se confirme el diagnóstico, se les deberá derivar inmediatamente a un médico con experiencia en el tratamiento de esta patología.

En relación con los casos notificados, se sabe que al menos a dos de los niños que desarrollaron hidrocefalia comunicante mientras estaban siendo tratados con **Spinraza®**, se les implantó una VDVP. La información disponible sobre la eficacia continuada de **Spinraza®** cuando se implanta una VDVP es limitada por lo que tras la colocación de una válvula de estas características los médicos deberán, por un lado, informar a los pacientes/cuidadores de que se desconocen los riesgos y los beneficios de **Spinraza®** en pacientes portadores de una VDVP y por otro, realizar un seguimiento estrecho de los pacientes evaluando la conveniencia de continuar administrándoles el medicamento.

Esta es una breve descripción de los cinco casos que han sido notificados a fecha 6 de julio de 2018:

- Una niña de 4 meses con AME de tipo I que había recibido tres dosis de **Spinraza®** presentó un aumento del tamaño de la cabeza y letargo. Fue diagnosticada de hidrocefalia comunicante. Los resultados de la muestra de LCR no mostraron signos de infección. Se implantó a la paciente una VDVP. Continúa recibiendo tratamiento con **Spinraza®**.
- Un niño de 6 meses con AME de tipo I que había recibido cuatro dosis de **Spinraza®** mostró signos de aumento de la presión intracranal con nistagmo y fontanela tensa. Se evidenció hidrocefalia comunicante con aumento notable en el tamaño de los espacios del LCR internos. La resonancia magnética espinal no evidenció lesiones ocupantes de espacio ni hemorragia. Se le colocó una VDVP. El paciente continúa recibiendo tratamiento con **Spinraza®**.
- Un niño de 3 años con AME de tipo I había recibido dos dosis de **Spinraza®** cuando una RM craneal evidenció hidrocefalia comunicante. No se administró ningún tratamiento para la hidrocefalia, pero el niño está en revisión en

un centro de neurocirugía. Se suspendió el tratamiento con **nusinersén** (▼**Spinraza**[®]).

- Un niño de 5 meses con AME de tipo I que había recibido cuatro dosis de **Spinraza**[®] presentó hidrocefalia. Se le diagnosticó hidrocefalia comunicante. Los resultados de la muestra de LCR no mostraron signos de infección. Como tratamiento, se colocó al paciente un drenaje ventricular externo (DVE) y está a la espera de que se le implante una VDVP. Está previsto que continúe el tratamiento con **Spinraza**[®].
- Una paciente adulta con AME que había recibido **Spinraza**[®] fue diagnosticada de hidrocefalia comunicante. También se notificó que la paciente tenía escoliosis.

■ RECOMENDACIONES

La AEMPS, la EMA y el resto de agencias nacionales europeas recomiendan:

- Antes de empezar el tratamiento con **Spinraza**[®], se debe informar a los pacientes y/o a sus cuidadores sobre los signos y síntomas indicativos de hidrocefalia. Asimismo, se les debe recomendar que acudan al médico en caso de aparición de vómitos o cefaleas persistentes, disminución inexplicable del nivel de conciencia y, cuando se trate de niños, si se observa un aumento del perímetro craneal.
- Se debe realizar un examen exhaustivo a los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de hidrocefalia.
- En aquellos pacientes en los que aparezca disminución del nivel de conciencia, se deberá descartar la existencia de infección o de aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR).
- La información disponible sobre la eficacia continuada de **Spinraza**[®] tras la implantación de una VDVP es limitada. Por ello, tras la colocación de una válvula de estas características los médicos deberán:
- Informar a los pacientes/cuidadores de que se desconocen los riesgos y los beneficios de **Spinraza**[®] en pacientes portadores de una VDVP,
- Realizar un seguimiento estrecho de los pacientes y evaluar la conveniencia de continuar administrándoles el medicamento.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ▼**Spinraza** (nusinersén): Hidrocefalia comunicante no asociada a meningitis ni a hemorragia. Carta de seguridad para Profesionales sanitarios, julio 2018. Disponible en la web: https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilancia-Doc/2018/Carta_Spinraza_nusinersen_DHPC_Julio_2018.pdf (consultado 26 julio 2018).

VALPROATO (▼DEPAKINE[®]/▼DEPAKINE CRONO[®], ▼ÁCIDO VALPROICO GES[®]): NUEVAS RESTRICCIONES DE USO Y PUESTA EN PRÁCTICA DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE EMBARAZOS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha difundido la información actualizada sobre las restricciones de uso para valproato, para evitar los problemas teratogénicos y de desarrollo cognitivo. Así mismo se ha distribuido una Carta dirigida a profesionales sanitarios con los documentos y materiales de minimización de riesgo orientados a implantar el Programa de Prevención de Embarazos con este tratamiento.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ de las restricciones de uso y del **Programa de Prevención de Embarazos** (PPE), con sus materiales informativos disponibles. Junto con esta Nota informativa se ha preparado un texto informativo para que los laboratorios titulares de los medicamentos con **valproato/valproico** envíen cartas² personalizadas (o DHPC) a los médicos prescriptores informando de las restricciones y de los materiales informativos.

Como continuación de la nota informativa sobre nuevas medidas para evitar la exposición a **valproato** durante el embarazo (ver Nota informativa³ MUH (FV) 3/2018, y comentarios en PAM n.º 411), la AEMPS ha comunicado la disponibilidad de materiales informativos sobre el **Programa de Prevención de Embarazos** (PPE) que debe cumplirse.

El objetivo de estos materiales es conseguir que los profesionales sanitarios y las pacientes conozcan los riesgos de malformaciones congénitas/trastornos del neurodesarrollo en la descendencia, si se toma durante el embarazo, las condiciones del tratamiento y las medidas que deben adoptarse según la situación particular de cada mujer que recibe el tratamiento.

La información de estos materiales es complementaria a la aportada en la ficha técnica y prospecto, y consiste en:

- **Guía para profesionales sanitarios:** incluye información detallada sobre el **Programa de Prevención de Embarazos** para **valproato**, las medidas que deben adoptarse en niñas y en mujeres con capacidad de gestación y las responsabilidades de los distintos profesionales sanitarios que pueden atender a estas mujeres (ver en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1096>).

- **Formulario de conocimiento de riesgos:** documento que debe cumplimentar y firmar el médico que establece el tratamiento y la paciente, al inicio del tratamiento y en revisiones posteriores al menos anuales, elaborado para confirmar que se transmite a la paciente la información sobre los riesgos en el embarazo y que ésta los ha entendido (ver en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1095>).
- **Guía de la paciente:** información específica para la paciente sobre los riesgos durante el embarazo y las medidas que debe adoptar mientras esté en tratamiento con **valproato**, según su situación particular (ver en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/16/1097>).
- **Tarjeta de la paciente:** tarjeta recordatoria de los riesgos y de las medidas a adoptar. En los próximos meses se incluirá en los envases de **Depakine®/ Depakine Crono®** (ver en la web de la AEMPS: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/16/1098>).

Estos materiales están siendo distribuidos entre los profesionales sanitarios por el laboratorio titular de **Depakine®/Depakine Crono®** (Sanofi), al que pueden solicitarse ejemplares adicionales.

También están disponibles en la web de la AEMPS en formato descargable e imprimible, tanto en la sección CIMA como en la de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano/información sobre prevención de riesgos. En cada uno de los 4 materiales anteriores se indica su sitio web al final entre paréntesis.

Es necesario utilizar estos materiales para informar a todas las pacientes en tratamiento con **valproato** y seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas descritas en las fichas técnicas de estos medicamentos.

■ ELEMENTOS CLAVE DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DEL EMBARAZO (PPE)

El médico que prescriba este medicamento debe garantizar que:

- Se evalúan las circunstancias individuales en cada caso, implicando a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso, discutir las opciones terapéuticas y asegurar que comprende los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos.
- **Se evalúa la posibilidad de embarazo en todas las pacientes.**
- **La paciente ha entendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo neurológico** para los

niños expuestos a **valproato** en el útero, así como la magnitud de estos riesgos.

- **La paciente entiende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo** antes del inicio del tratamiento, y durante el mismo según se considere necesario.
- **Se asesora a la paciente sobre métodos anticonceptivos:** la paciente está capacitada para cumplir con el uso de métodos anticonceptivos eficaces de manera ininterrumpida durante todo el tratamiento con **valproato**.
- **La paciente entiende la necesidad de una revisión periódica (al menos una vez al año)** del tratamiento por parte de un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o del trastorno bipolar.
- **La paciente entiende la necesidad de visitar a su médico tan pronto como planee o esté planeando un embarazo,** para garantizar un diálogo temprano y cambiar a un tratamiento alternativo antes de la interrupción del uso de métodos anticonceptivos y de la concepción.
- **La paciente entiende la necesidad de visitar con carácter urgente** a su médico en caso de embarazo.
- La paciente ha recibido la guía del paciente.
- La paciente ha reconocido que entiende los riesgos y las precauciones necesarias asociadas al uso de **valproato**. La paciente firma el **Formulario Anual de Conocimiento de Riesgos** que ha de ser incluido en su historia clínica.

Estas condiciones también afectan a las mujeres no sexualmente activas a menos que el médico prescriptor considere que existen razones convincentes para indicar que no hay riesgo de embarazo.

■ RECOMENDACIONES

Las restricciones sobre el uso son las siguientes, junto con las medidas contenidas en el **Programa de Prevención de Embarazos**:

- **Valproato** no debe utilizarse en niñas, ni en mujeres con capacidad para concebir, salvo que los demás tratamientos no sean eficaces o no se toleren.
- Los niños expuestos a **valproato** en el útero presentan un alto riesgo de sufrir trastornos graves del desarrollo (hasta un 30-40 % de los casos) y malformaciones congénitas (aproximadamente en el 10 % de los casos).

- Se han establecido nuevas contraindicaciones para el uso de **valproato** durante el embarazo y en mujeres con capacidad para concebir:
 - En la epilepsia:
 - Valproato está contraindicado durante el embarazo, salvo que no se disponga de tratamiento alternativo adecuado.
 - Valproato está contraindicado en mujeres con capacidad para concebir, excepto que se cumplan las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos (que se ha descrito anteriormente).
 - En el trastorno bipolar:
 - Valproato está contraindicado durante el embarazo.
 - Valproato está contraindicado en mujeres con capacidad para concebir, exceptuando a las que cumplan las condiciones del Programa de Prevención de Embarazos (que se ha descrito anteriormente).
- En las mujeres con capacidad para concebir, que actualmente estén tomando **valproato**, puede ser necesario reevaluar el tratamiento para decidir si se cumplen las condiciones del **Programa de Prevención de Embarazos** (que se ha descrito anteriormente).

En el Anexo a esta carta² se proporcionan instrucciones más detalladas relacionadas con los siguientes aspectos:

- el uso de **valproato** en niñas,
- la necesidad de descartar un embarazo antes del inicio del tratamiento con **valproato**,
- el uso de métodos anticonceptivos eficaces,
- la revisión anual del tratamiento por parte de un especialista,
- el uso del **Formulario Anual de Conocimiento de Riesgos** (en el momento del inicio del tratamiento y durante la revisión del mismo, al menos una vez al año),
- qué hacer con respecto al tratamiento con **valproato** en el momento de planear un embarazo y durante el mismo.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Valproato (▼Depakine / ▼Depakine Crono): programa de prevención de embarazos. Nota informativa MUH (FV) nº 10/2018, 24 julio 2018. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-10_2018-Valproato-Depakine.htm (consultado 27 julio 2018).
2. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Valproato (▼Depakine®/▼Depakine Crono®, ▼Ácido Valproico GES®): nuevas restricciones de uso; puesta en práctica del Programa de Prevención de Embarazos. Carta de seguridad para Profesionales sanitarios emitida por Biogen, julio 2018. Disponible en la web: <https://sinaem.agemed.es/>

[CartasFarmacovigilanciaDoc/2018/Carta%20DHPC_valproico_sodico.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-3-acido-valproico.pdf) (consultado 26 julio 2018).

3. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Ácido valproico: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo. Nota informativa MUH (FV), 3/2018, 13 febrero 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI-MUH_FV_3-acido-valproico.pdf (consultado 26 julio 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 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^{1,2} la AEMPS en sus Boletines Mensuales de mayo y junio 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, mayo 2018, páginas 12 a 15. Disponible en la web de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/mayo/boletin-mayo.htm> (consultado 29 agosto 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 sobre Medicamentos de uso Humano, junio 2018, páginas 9 a 11. Disponible en la web de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/junio/boletin-junio.htm> (consultado 29 agosto 2018).

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Apixaban (Eliquis®) y edoxaban tisolato (▼Lixiana®)	Interacción farmacológica con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores selectivos de la recaptación serotonina y norepinefrina (IRSN) que conduce a un aumento del riesgo de sangrado.	<p>Se ha observado una interacción farmacodinámica entre los anticoagulantes orales directos, apixaban y edoxaban tisolato y los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) que conduce a un aumento del riesgo de sangrado.</p> <p>Es conocido el riesgo de sangrado que presentan los antidepresivos mediante diferentes mecanismos de acción incluyendo alteración de la agregación plaquetaria, disminución de los niveles de serotonina en las plaquetas y reducción del número de plaquetas.</p> <p>Tras una revisión de la literatura publicada, los casos notificados y la plausibilidad biológica, se ha concluido que la administración concomitante de estos fármacos es posible que provoque un efecto aditivo del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración conjunta debe emplearse con precaución.</p>
Deferasirox (▼Exjade®)	Interacción con busulfano (Busilvex® y EFG) y advertencias sobre la función renal y hepática	<p>La administración concomitante de deferasirox y busulfan dio lugar a un aumento de la exposición de busulfan (AUC) debido a un menor aclaramiento de este, aunque sigue sin conocerse el mecanismo por el que se produce este efecto. Si fuera posible, se debe realizar una evaluación de la farmacocinética (AUC, aclaramiento) de una dosis de prueba de busulfan para poder ajustar la dosis. Por otra parte, tras la comercialización, se han notificado casos de formas de tubulopatía renal grave (como el Síndrome de Fanconi) e insuficiencia renal con alteración de la conciencia asociados a una encefalopatía hiperamoniémica en pacientes tratados con deferasirox, principalmente en niños. Se recomienda que en los pacientes que desarrollen cambios inexplicables en su estado mental y que estén en tratamiento con ▼Exjade® (deferasirox) se considere una encefalopatía hiperamoniémica y se midan los niveles de amoniaco.</p> <p>Además, en el periodo posautorización, se han notificado casos de insuficiencia hepática, algunos de los cuales tuvieron un desenlace mortal. En pacientes tratados con deferasirox, en particular en niños, se pueden dar formas graves asociadas a alteraciones de la conciencia en el contexto de una encefalopatía hiperamoniémica. Se recomienda también que en los pacientes que desarrollen cambios inexplicables en su estado mental y que estén en tratamiento con ▼Exjade® se considere una encefalopatía hiperamoniémica se midan los niveles de amoniaco.</p> <p>Por último, en pacientes que experimenten acontecimientos que provoquen una pérdida de volumen (como diarrea o vómitos), en particular en niños con enfermedad aguda, se debe mantener una hidratación adecuada.</p>
Eltrombopag (Revolade®)	Interferencia con pruebas de laboratorio	Eltrombopag (Revolade®) es muy coloreado y, por tanto tiene el potencial de interferir con algunas pruebas de laboratorio. Se ha notificado, en pacientes que toman Revolade®, decoloración del suero e interferencia con las pruebas de bilirrubina total (falso negativo) y de creatinina (falso positivo). Si los resultados de laboratorio y las observaciones clínicas son inconsistentes, podría ayudar a determinar la validez del resultado volver a realizar la prueba con otro método.
Elvitegravir/cobicistat/ emtricitabina y tenofovir (Stribild®)	Contraindicación con lurasidona (▼Latuda®, aún no comercializado)	Se ha identificado una nueva interacción entre elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir y lurasidona que también se incorpora como contraindicación en la información del medicamento.
Etomidato (Hypnomidate® y EFG)	Disminución de los niveles de cortisol	<p>Tras la revisión de los datos obtenidos a través de estudios y de meta-análisis publicados, se ha observado que etomidato puede inducir una insuficiencia suprarrenal transitoria con bajada de los niveles de cortisol. No se puede descartar una asociación entre la supresión suprarrenal inducida por etomidato y el aumento de morbilidad en pacientes críticos. Por tanto, se incluirá una advertencia que refleje este hallazgo que dosis de inducción únicas de etomidato pueden producir insuficiencia suprarrenal transitoria y niveles de cortisol en suero disminuidos. Se debe utilizar etomidato con precaución en pacientes en estado crítico, incluidos los pacientes con sepsis.</p> <p>Asimismo, se incluirá la disminución de los niveles de cortisol como nueva reacción adversa asociada a la administración del medicamento.</p>
Famotidina (Pepcid® y EFG))	Interacción con carbonato cálcico (Caosina®, Cimasca®, Mastical®, Natecal®)	Se ha identificado el riesgo de pérdida de eficacia del carbonato cálcico cuando se administra como quelante del fosfato junto con famotidina en pacientes en hemodiálisis.

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Lenalidomida (▼ Revlimid®)	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	<p>Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes que recibían lenalidomida. Estos pacientes generalmente recibían lenalidomida en combinación con dexametasona (Fortecortin® y EFG) o habían recibido tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los casos se diagnosticaron varios meses e incluso varios años después de empezar el tratamiento con lenalidomida.</p> <p>Como parte del diagnóstico diferencial de alteraciones del SNC, se debe monitorizar a los pacientes regularmente para identificar cualquier signo o síntoma neurológico nuevo o el empeoramiento de los ya existentes que puedan sugerir la presencia de LMP. El diagnóstico de LMP debe basarse en un examen neurológico, resonancia magnética cerebral (RNM) y análisis de fluido cerebroespinal para detectar el virus John Cunningham (virus JC). Un resultado negativo del virus JC no descarta la posibilidad de LMP.</p> <p>Si se sospecha un diagnóstico de LMP, se debe interrumpir el tratamiento con lenalidomida y si se confirma el diagnóstico no se volverá a administrar el medicamento al paciente.</p> <p>Asimismo, se informará a la pareja o al cuidador del paciente acerca de su tratamiento y los síntomas sugerentes de LMP (alteraciones de la visión, dificultad en el habla, debilidad en extremidades, dificultad para caminar o en el equilibrio, entumecimiento, pérdida de sensibilidad, pérdida de memoria o confusión).</p>
Nabumetona (Relif®)	Reacciones cutáneas graves	<p>Se han notificado reacciones cutáneas graves, que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) necrolisis epidémica tóxica (NET) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales, con una frecuencia muy rara en asociación con el uso de nabumetona.</p> <p>En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieren estas reacciones, nabumetona se debe retirar de manera inmediata y considerar un tratamiento alternativo.</p> <p>Parece que el periodo de mayor riesgo de sufrir estas reacciones es al comienzo del tratamiento: su aparición ocurre en la mayoría de los casos durante los dos primeros meses de tratamiento.</p> <p>Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET o DRESS con el uso de nabumetona, el tratamiento con nabumetona no se debe reanudar en ningún momento.</p>
Naproxeno (Antalgín®, Lundiran®, Momen®, Naprosyn® y EFG)	Interacción con ácido acetilsalicílico (Adiro®, A. A. S.®, Bartal®, Bioplak®, Tromalyt® y EFG con 100mg; Duoplavin® con clopidogrel)	Los datos clínicos farmacodinámicos sugieren que el uso concomitante de naproxeno durante más de un día consecutivo, puede inhibir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico a dosis bajas y esta inhibición puede persistir durante varios días después de finalizar el tratamiento con naproxeno. La relevancia clínica de esta interacción es desconocida.
Nintedanib (indicación oncológica) (▼ Vargatef®)	Cambios en advertencias y nueva reacción adversa	<p>Se han notificado casos de insuficiencia/fallo renal, algunos de ellos con un desenlace mortal, con el uso de nintedanib. Por ello se advierte que los pacientes deben ser controlados durante el tratamiento con nintedanib, con especial atención aquellos que presenten factores de riesgo para insuficiencia/fallo renal. En caso de insuficiencia/fallo renal, se debe considerar el ajuste del tratamiento.</p> <p>Asimismo, durante el periodo de posautorización, se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales, algunas de ellas mortales. De acuerdo con los datos disponibles, el PRAC concluyó que la sección 4.4 de la Ficha Técnica se debe actualizar para modificar la advertencia actual sobre las perforaciones gastrointestinales para incluir que algunos casos mortales de perforaciones gastrointestinales han sido notificados durante el periodo de posautorización. Por último, se ha identificado infarto de miocardio como nueva reacción adversa asociada al medicamento.</p>
Nintedanib (indicación: fibrosis pulmonar idiopática) (▼ Ofev®)	Cambios en advertencias y nueva reacción adversa	<p>Se han identificado erupción y prurito como nuevas reacciones adversas asociadas al medicamento con una frecuencia de "frecuente" y "poco frecuente", respectivamente.</p> <p>Por otro parte, se han notificado casos de insuficiencia/fallo renal, algunos de ellos con un desenlace mortal, con el uso de nintedanib. Por tanto, los pacientes deben ser controlados durante el tratamiento con nintedanib, con especial atención aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para insuficiencia/fallo renal.</p> <p>En caso de insuficiencia/fallo renal, se debe considerar el ajuste del tratamiento.</p>

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Permetrina al 5%, crema (Sarcop®); permetrina al 0,43% y al 1%, solución cutánea (pediculicidas y repelentes de mosquitos)	Parestesia	<p>Se ha identificado parestesia como nueva reacción adversa asociada a la administración de productos con permetrina. Además, se ha revisado la información sobre el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a crisantemos, incluidas referencias bibliográficas y notificaciones posteriores a la comercialización, así como en la plausibilidad de un mecanismo farmacológico, concluyéndose que en caso de hipersensibilidad a los crisantemos o a otras especies de la familia de las compuestas, el tratamiento con permetrina solo se debe administrar si está estrictamente indicado.</p> <p>Por otra parte, en población pediátrica solo se dispone de experiencia limitada con permetrina al 5%, crema en niños de 2 meses a 23 meses, y en permetrina al 0,43% o al 1%, solución cutánea, en niños mayores de 2 meses hasta 3 años. Por lo tanto, en estos grupos de edad, el tratamiento solo se debe administrar bajo estrecha supervisión médica.</p>
Quetiapina (Quidix®, Psicotric®, Quenitax®, Rocoz®, Seroquel® y EFG)	Reacciones adversas cutáneas graves y sobredosis	<p>Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés), incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés), necrólisis epidémica tóxica (NET) y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), relacionada con el tratamiento con quetiapina. Se incluye como nueva reacción adversa asociada al fármaco erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).</p> <p>Tras una revisión de la bibliografía publicada acerca de quetiapina y sobredosis, se ha concluido que en caso de sobredosis con quetiapina de liberación prolongada, se retarda el pico de sedación y el pico del pulso y se prolonga la recuperación, comparado con la sobredosis con quetiapina IR. Asimismo, también en caso de sobredosis con quetiapina de liberación prolongada, se ha notificado la formación de bezoar gástrico y se recomienda un diagnóstico por imagen apropiado para decidir el tratamiento del paciente. La eliminación endoscópica del bezoar se ha realizado con éxito en algunos casos.</p>
Rivaroxaban (▼Xarelto®)	Interacción con eritromicina, claritromicina y fluconazol (Diflucan®, Loitin® y EFG)	<p>La ya conocida interacción con eritromicina, claritromicina y fluconazol (aumento de la concentración máxima plasmática de la biodisponibilidad de rivaroxaban) es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.</p> <p>Se ha identificado como nuevas reacciones adversas angioedema y edema alérgico, reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico, trombocitopenia y síndrome DRESS.</p>
Talimogén laherparepvec (▼Imlygic®, aún no comercializado)	Caracterización de la infección por exposición accidental de los profesionales sanitarios	<p>Talimogén laherparepvec es un virus herpes simple tipo 1 (VHS-1) atenuado generado por supresión funcional de 2 genes (ICP34.5 e ICP47) y la inserción de la secuencia de codificación del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos humano (GM-CSF). Está indicado para el tratamiento de adultos con melanoma irremediable metastásico (estadio IIIB, IIIC y IVM1a) con afectación regional o a distancia y sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis viscerales.</p> <p>La transmisión de talimogén laherparepvec del paciente a los contactos cercanos o a los profesionales sanitarios debido al contacto directo con lesiones inyectadas o fluidos corporales con el resultado de infección sintomática (primaria o reactivación) es un riesgo potencial importante del uso de talimogén laherparepvec. En vista de la sospecha de acontecimientos de infección herpética, así como de infecciones confirmadas por PCR cuantitativa, se debe mejorar la supervisión general de transmisión de infecciones herpéticas. Por lo tanto, se incluirá en la información de producto que, en caso de sospecha de lesiones herpéticas, el titular de la autorización de comercialización pone a disposición de los pacientes, las personas cercanas a ellos o los profesionales sanitarios la opción de someterse a pruebas complementarias con el fin de mejorar la identificación sistemática de la transmisión de talimogén laherparepvec.</p>
Trióxido de arsénico (Trisenox®)	Encefalopatía	<p>Se han notificado casos de encefalopatía con el tratamiento con trióxido de arsénico. Se ha comunicado encefalopatía de Wernicke después del tratamiento con trióxido de arsénico en pacientes con déficit de vitamina B1. Se debe controlar estrechamente a los pacientes con riesgo de déficit de vitamina B1 en cuanto a signos y síntomas de encefalopatía después del inicio del tratamiento con trióxido de arsénico. Algunos casos se recuperaron con suplementos de vitamina B1 (tiamina).</p>

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Vareniclina (Champix®)	Pérdida del conocimiento transitoria	Vareniclina puede producir mareos y somnolencia y pérdida del conocimiento transitoria y, por tanto, puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Deberá indicarse a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria compleja o realicen actividades potencialmente peligrosas hasta que conozcan si este medicamento afecta a su capacidad para realizar estas actividades.

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) o de un ciudadano, 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 o familiar (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 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: 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.

¿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.

* (▼): medicamentos de 'seguimiento adicional' (durante sus primeros 5 años desde la autorización y los fármacos que requieren alguna nueva medida de minimización de riesgos) de los que se recomienda la notificación de TODAS las sospechas de reacciones adversas que identifiquen los ciudadanos y los profesionales sanitarios.