

# Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz\*

## MEDICAMENTOS CON LISOZIMA: RIESGO DE REACCIONES ALÉRGICAS EN PACIENTES CON ALERGIA AL HUEVO

**La agencia de medicamentos de Singapur ha informado que los medicamentos con lisozima pueden causar reacciones alérgicas en pacientes alérgicos al huevo.**

La agencia de medicamentos de Singapur, *Health Sciences Authority* (HSA), ha informado<sup>1</sup> que los medicamentos con lisozima tienen el potencial de causar reacciones alérgicas en pacientes con alergias al huevo.

La lisozima se descubrió en 1922 por parte de Fleming. Se encuentra en la clara de huevo y se puede sintetizar por biofermentación, para la industria alimentaria. También se encuentra en la saliva, en las lágrimas, y está presente en el bazo, los pulmones, los leucocitos, el plasma, la leche y el cartílago. La lisozima se aprobó por primera vez en Singapur en 1989 como un expectorante y mucolítico para la sinusitis crónica y el tratamiento para el sangrado. Posteriormente, se realizó una revaluación siguiendo los datos científicos más recientes de los estudios clínicos posteriores a la comercialización que no constataron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia de la lisozima en comparación con el placebo. Los productos que contienen lisozima, Neuzym®, Leftose®, Neuflo® y Lyzyme®, se eliminarán como medicamentos en Singapur antes del 31 de diciembre de 2018.

La HSA desea informar a los profesionales sanitarios que la **lisozima** que está presente en los medicamentos que contienen lisozima se deriva de la clara de huevo, y por lo tanto, estos productos tienen el potencial de causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al huevo.

La HSA ha recibido recientemente una notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos (RAM) de tos grave, urticaria y brote de eccema en un niño con alergia conocida al huevo que recibió lisozima. Hasta la fecha, otras RAM reportadas con productos que contienen lisozima fueron principalmente hinchazón de los ojos y erupciones cutáneas. La HSA trabajará con los laboratorios que comercializan estos productos que contienen lisozima para actualizar las respectivas etiquetas de información del producto sobre esta información de seguridad.

### ■ RECOMENDACIONES

Se aconseja a los profesionales de la salud que comproben si los pacientes tienen antecedentes de aler-

gia al huevo antes de prescribir o dispensar productos que contienen lisozima a sus pacientes.

En España existen desde 1969 los siguientes medicamentos con lisozima: **Lisozima® Chiesi** 250 mg comprimidos (ya no existen comprimidos de 100 mg), **Lizipaina®** comprimidos (con papaína y bacitracina) y **Trofalgón® cápsulas** (con cianocobalamina). En ninguno se informa del origen de la lisozima, si de la clara de huevo o por biofermentación, y ninguno advierte del riesgo de su uso en pacientes alérgicos al huevo, aunque sí se expresa que su obtención es de la clara de huevo. En la página web CIMA de la AEMPS solo existe disponible la ficha técnica y prospecto de uno de estos 3 medicamentos, **Trofalgón®** (cianocobalamina + lisozima) en el que no se especifica el origen de la lisozima que contiene, si bien se expresa en el epígrafe '5.1. Propiedades farmacodinámicas', que la lisozima de uso industrial se obtiene de la clara de huevo. A título informativo, las indicaciones de **Lisozima® Chiesi** que se describen en su ficha técnica y prospecto son las siguientes, si bien cita los comprimidos de 100 mg que ya no están disponibles en España: maternización de la lactancia artificial (1/2 comprimido de 100 mg disuelto en 50 o 100 ml de leche), como profiláctico o factor inespecífico de la defensa para incrementar la resistencia del organismo en período de depauperación o durante epidemias (1 comprimido de 100 mg, 2 veces al día), como curativo de infecciones para estimular la reacción del organismo y como coadyuvante de la acción de antibióticos o quimioterápicos (1 comprimido de 100 mg o de 250 mg 2 o 3 veces al día), colitis ulcerosa (1 comprimido de 100 mg o de 250 mg cada 6 horas), enterocolitis crónica del adulto (1 comprimido de 100 mg o de 250 mg al día, ciclos de 15 días con intervalos de 15 días), queratitis por virus herpético (superficial, vesicular, dendrítica) (1 comprimido de 100 mg cada 6 horas), como antivírico en herpes zoster, herpes simple, hepatitis vírica, estomatitis aftosa, parotiditis epidémica, varicela, sarampión, gripe, etc. (niños: 1 comprimido de 100 mg o de 250 mg cada 12 horas; adultos: 1 comprimido de 250 mg cada 6 horas), como antihemorrágico, defecto de coagulación pre y postoperatorio, e hiperdosificación de heparina (1-2 comprimidos de 100 mg o de 250 mg cada 12 horas).

Tal como recomendó la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) en su informe<sup>3</sup> de 2010, "debería solicitarse a los correspondientes laboratorios que tanto en el prospecto como en la ficha técnica indicaran si la lisozima procede del huevo y en caso afirmativo deberían incluir una contraindicación específica para que no sean utilizados estos medicamentos en los pacientes alérgicos a las proteínas de huevo".

En farmacovigilancia y seguridad de medicamentos, si queremos ser pro-activos debemos anticiparnos a

\* Consultor en Farmacovigilancia (mmadurgasanz@gmail.com)

los problemas, antes de esperar que sucedan para entonces intentar solucionarlo.

## Referencias

1. Health Sciences Authority (HSA). Caution on the use of lysozyme-containing products in patients with known egg allergy. Product Safety Alerts, 11 May 2018. Disponible en la web de la HSA: [https://www.hsa.gov.sg/content/hsa/en/Health\\_Products\\_Regulation/Safety\\_Information\\_and\\_Product\\_Recalls/Product\\_Safety\\_Alerts/2018/caution-on-the-use-of-lysozyme-containing-products-in-patients-with-known-egg-allergy.html](https://www.hsa.gov.sg/content/hsa/en/Health_Products_Regulation/Safety_Information_and_Product_Recalls/Product_Safety_Alerts/2018/caution-on-the-use-of-lysozyme-containing-products-in-patients-with-known-egg-allergy.html) (consultado 29 enero 2019).
2. AEMPS. Sección CIMA, Centro Información de Medicamentos Autorizados en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
3. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). Medicamentos con potenciales problemas de hipersensibilidad con relación a aditivos de origen alimentario, páginas 7 a 9. 10 de noviembre de 2010. Disponible en la web de la SEAIC: [https://www.seaic.org/wp-content/plugins/download-monitor/download.php?id=DOCUMENTO\\_SEAIC\\_ADITIVOS\\_ALIMENTARIOS\\_EN\\_MEDICAMENTOS\\_XI\\_201012.pdf](https://www.seaic.org/wp-content/plugins/download-monitor/download.php?id=DOCUMENTO_SEAIC_ADITIVOS_ALIMENTARIOS_EN_MEDICAMENTOS_XI_201012.pdf) (consultado 30 enero 2019).

## INFORMACIÓN RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO CON OLARATUMAB (▼ LARTRUVO®): RESULTADOS DEL ESTUDIO POSAUTORIZACIÓN REQUERIDO POR LAS AUTORIDADES SANITARIAS

**El laboratorio titular del medicamento Lartruvo® ha comunicado los resultados del estudio posautorización requerido como condición de su autorización. Los resultados no confirman el beneficio clínico en la indicación autorizada. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los médicos no iniciar nuevos tratamientos y considerar el mantenimiento del mismo solo en aquellos casos en los que se haya evidenciado beneficio clínico**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> de los resultados de un estudio posautorización que se le había exigido al laboratorio titular del medicamento ▼Lartruvo® (olaratumab) como condición para su autorización en cuadros de sarcoma de tejidos blandos.

**Lartruvo® (olaratumab) 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión** es un medicamento autorizado en la Unión Europea en noviembre de 2016 para el tratamiento, en combinación con **doxorubicina**, de pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado o metastásico que no son susceptibles de tratamiento curativo con cirugía o radioterapia y que no han sido tratados previamente con **doxorubicina**.

En el momento de la autorización de Lartruvo®, los datos disponibles aunque prometedores, eran limitados debido al pequeño número de pacientes que habían sido tratados en el estudio en el que se basó la

autorización. Por este motivo, el medicamento obtuvo una autorización de comercialización condicionada a que el laboratorio titular, Eli Lilly and Company, proporcionara datos adicionales de un ensayo clínico en marcha (el estudio de fase 3 ANNOUNCE) que confirmara el beneficio clínico del producto.

Cuando el laboratorio titular ha comunicado ahora los resultados preliminares del mencionado estudio, que no ha confirmado el beneficio clínico de Lartruvo en combinación con doxorubicina en comparación con doxorubicina en monoterapia en estos pacientes, es cuando se ha tomado esta decisión en la EMA.

En particular, el estudio no ha alcanzado los objetivos primarios de aumento de supervivencia global ni en la población general (HR: 1,05; Mediana 20,4 frente a 19,7 meses para **Lartruvo® más** doxorubicina y solo doxorubicina, respectivamente) ni en la subpoblación de leiomiosarcoma (LMS) (HR: 0,95; Mediana 21,6 frente a 21,9 meses para **Lartruvo® más** doxorubicina y solo doxorubicina, respectivamente). Tampoco se ha observado beneficio clínico en los principales objetivos secundarios de eficacia (supervivencia libre de progresión en la población general: HR 1,231; mediana 5,42 meses frente a 6,77 meses para **Lartruvo® más** doxorubicina y solo doxorubicina, respectivamente).

## ■ RECOMENDACIONES

La agencia europea EMA, de común acuerdo con el resto de agencias nacionales, como la AEMPS, también ha preparado un texto informativo<sup>2</sup> como carta de seguridad para profesionales sanitarios (DHPC, por sus siglas en inglés) para los médicos especialistas, y para que el laboratorio titular lo remita directamente con las siguientes recomendaciones

- Se recomienda que los médicos no inicien nuevos tratamientos con **Lartruvo®** en pacientes con sarcoma de tejidos blandos, mientras el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos realiza una evaluación completa de los resultados del estudio ANNOUNCE.
- Sin embargo, mientras se realiza una evaluación adicional de los resultados del estudio, los especialistas pueden considerar continuar el tratamiento con **Lartruvo®** en pacientes que hayan experimentado un beneficio clínico.
- No se han identificado nuevos problemas de seguridad y el perfil de seguridad fue comparable entre los dos brazos de tratamiento.

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Información relacionada con el tratamiento con **olaratumab (▼Lartruvo®)**: resultados del estudio post-autorización requerido por las autoridades sanitarias. Nota informativa refer. MUH 01/2019, 25 enero 2019. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2019/NI-MUH\\_1-2019-Lartruvo.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2019/NI-MUH_1-2019-Lartruvo.htm) (consultado 28 enero 2019).

2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). **Lartruvo (olaratumab)**: el resultado del estudio post-autorización requerido por las Autoridades Sanitarias, no ha confirmado el beneficio clínico de olaratumab en la indicación autorizada. Carta informativa de seguridad para los profesionales sanitarios. 28 de enero de 2019. Disponible en web: [https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas\\_segProfSani.htm](https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm) (consultado 30 enero 2019).

## RIESGO DE INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL ENTRE EL ANTIVIRAL BRIVUDINA (NERVINEX®) Y ANTINEOPLÁSICOS, ESPECIALMENTE DEL GRUPO 5-FLUOROPIRIMIDINAS (5-FLUOROURACILO Y RELACIONADOS)

**La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha acordado que el laboratorio titular de Nervinex® (brivudina) remita una carta a los médicos especialistas recordando del riesgo potencialmente mortal por interacción farmacológica entre brivudina y antineoplásicos del grupo de 5-fluoropirimidinas, como 5-fluorouracilo y relacionados.**

La AEMPS ha acordado que el laboratorio titular del medicamento Nervinex® (brivudina) remita una carta de seguridad<sup>1</sup> a los profesionales sanitarios (DHPC, por sus siglas en inglés) en relación al riesgo de interacción potencialmente mortal al administrarlo conjuntamente con antineoplásicos, especialmente del tipo 5-fluoropirimidinas.

La administración de brivudina está contraindicada en estas situaciones, y debe evitarse ya que puede amenazar la vida del paciente, tal como se informó mediante Nota informativa de la AEMPS en septiembre de 2017. Antes de prescribir **brivudina (Nervinex®)**, se debe asegurar que el paciente no recibe ninguna medicación antineoplásica ni está en situación de inmunodepresión.

### ■ RECOMENDACIONES

La AEMPS, con este texto remitido por Carta directa a los profesionales sanitarios, ha recordado las recomendaciones ya establecidas para un uso seguro de **brivudina (Nervinex®)**:

- **Brivudina** no debe administrarse a pacientes que estén recibiendo quimioterapia antineoplásica.
- **Brivudina** interfiere en el metabolismo del 5-fluorouracilo (5-FU) y fármacos relacionados [antineoplásicos como **capecitabina (Xelcipro®, Xeloda® y EFG)**, **floxuridina (Fudr®, medicamento extranjero)**, **tegafur (Utefos®)** o **flucitosina (Ancotil®)**, medicamento extranjero], produciéndose una sobreexposición y aumento de la toxicidad del 5-FU que puede resultar mortal.

- No debe administrarse a pacientes inmunodeficientes.
- La administración de **brivudina** está contraindicada en estas situaciones, y debe evitarse ya que puede amenazar la vida del paciente. Antes de prescribir **brivudina (Nervinex®)**, se debe asegurar que el paciente no recibe ninguna medicación antineoplásica ni está en situación de inmunodepresión.

### Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Riesgo de interacción potencialmente mortal entre el antiviral brivudina (Nervinex®) y antineoplásicos, especialmente del grupo 5-fluoropirimidinas (5-fluorouracilo y relacionados). Carta informativa de seguridad para los profesionales sanitarios. Octubre 2018. Disponible en: [https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilancia-Doc/2018/Nervinex\\_DHPC-1-octubre-2018.pdf](https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilancia-Doc/2018/Nervinex_DHPC-1-octubre-2018.pdf) (consultado 28 enero 2019).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Brivudina (Nervinex®): se recuerda que está contraindicada su administración junto con antineoplásicos, especialmente 5-fluoropirimidinas, debido a la interacción potencialmente mortal. Nota informativa Refer. MUH (FV), 9/2017, 07 de septiembre de 2017. Disponible en la web de la AEMPS: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH\\_FV\\_09-2017-brivudina-Nervinex.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_09-2017-brivudina-Nervinex.htm) (consultado 28 enero 2019).

## 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 octubre 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 eva-

luación periódica de los datos de farmacovigilancia. Boletín Mensual de la AEMPS sobre Medicamentos de uso Humano, octubre 2018, páginas 10 a 14. Disponible en la web de la AEMPS: [https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/octubre/docs/boletin-mensual-MUH\\_octubre-2018.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/octubre/docs/boletin-mensual-MUH_octubre-2018.pdf) (consultado 30 enero 2019).

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>5-Fluorouracilo (administración iv) (Fluorouracilo Accord®)</b>	<b>Cardiotoxicidad, encefalopatía, déficit de dehidropirimidina deshidrogenasa (DPD) y nuevas reacciones adversas identificadas</b>	<p><b>Cardiotoxicidad:</b> el tratamiento con 5-fluorouracilo se ha asociado a cardiotoxicidad, incluido infarto de miocardio, angina, arritmias, miocarditis, shock cardiógenico, muerte súbita y cambios electrocardiográficos (incluidos casos muy raros de prolongación del intervalo QT). Estas reacciones adversas son más frecuentes en pacientes que reciben 5-fluorouracilo en perfusión continua en lugar de inyección intravenosa rápida. Los antecedentes de enfermedad de las arterias coronarias pueden ser un factor de riesgo para reacciones adversas cardíacas. Por lo tanto, se debe tratar con precaución a los pacientes que han sufrido dolor torácico durante los ciclos de tratamiento o los pacientes con antecedentes de cardiopatía. Durante el tratamiento con 5-fluorouracilo se debe controlar de forma regular la función cardíaca. En caso de cardiotoxicidad grave, se debe interrumpir el tratamiento.</p> <p><b>Encefalopatía:</b> se han notificado casos de encefalopatías (incluidas encefalopatías hiperamoniémica y leucoencefalopatía) asociados al tratamiento con 5-fluorouracilo. Los signos o síntomas de encefalopatía incluyen la alteración del estado mental, confusión, desorientación, coma o ataxia. Si un paciente desarrolla alguno de estos síntomas, detenga el tratamiento y analice de inmediato las concentraciones de amoníaco en suero. En caso de concentraciones elevadas de amoníaco en suero, iniciar tratamiento para reducirlas. Es necesario proceder con precaución al administrar 5-fluorouracilo a pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. Los pacientes con la función renal y/o hepática alterada, ya que pueden tener un riesgo más elevado de encefalopatía hiperamoniémica.</p> <p><b>Déficit de dehidropirimidina deshidrogenasa (DPD):</b> los pacientes con una actividad baja o ausente de la DPD, una enzima que participa en la degradación del 5-fluorouracilo, tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas graves, potencialmente mortales o incluso mortales causadas por el fluorouracilo.</p> <p>Los pacientes con deficiencia parcial de DPD (como aquellos con mutaciones heterocigóticas en el gen DPYD) y en los que se considera que los beneficios del 5-fluorouracilo superan los riesgos (teniendo en cuenta la idoneidad de un tratamiento quimioterapéutico alternativo distinto de fluoropirimidina), se deben tratar con suma precaución y someterse a controles frecuentes con ajuste de dosis, en función de la toxicidad. En estos pacientes se puede considerar una reducción de dosis inicial para evitar la toxicidad grave.</p> <p>En pacientes en los que no se ha identificado deficiencia de DPD y que reciben tratamiento con 5-fluorouracilo, así como en los pacientes con resultados negativos para variaciones específicas de DPYD, se pueden producir toxicidades potencialmente mortales que se manifiestan como una sobredosis aguda. En el caso de toxicidad aguda de grado 2-4, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Se debe considerar la interrupción permanente en función de la evaluación clínica de la aparición, la duración y la intensidad de la toxicidad observada.</p> <p>Se contraindica en pacientes con ausencia completa conocida de actividad de la dehidropirimidina deshidrogenasa (DPD).</p> <p><b>Nuevas reacciones adversas identificadas:</b> asimismo, se han identificado como nuevas reacciones adversas asociadas al uso de 5-fluorouracilo: neutropenia febril, infecciones, parada cardiaca, pericarditis y encefalopatía hiperamoniémica.</p>
<b>Aldesleukina (Proleukin®)</b>	<b>Enfermedad pseudogripal, hipofosfatemia, hiponatremia.</b>	
<b>Alitretinoína (▼Toctino®)</b>	<b>Cambios en la textura del pelo</b>	
<b>Alopurinol (Zyloric® y EFG)</b>	<b>Angioedema, reacción anafiláctica</b>	

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Amantadina (Amantadine Level®)</b>	<b>Trastornos de control de los impulsos y problemas visuales</b>	<p>Se han identificado casos de trastorno del control de impulsos asociados al uso de <b>amantadina</b>. Aunque este tipo de alteraciones también se consideran relacionados con la enfermedad de Parkinson, existe un mecanismo plausible para su asociación con el uso de <b>amantadina</b>. Se debe vigilar de manera regular a los pacientes para detectar la presencia de trastornos del control de los impulsos e informar a los pacientes y cuidadores que pueden aparecer síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos (por ejemplo, ludopatía, libido aumentada, hiposexualidad, compras o gastos compulsivos, o ingesta excesiva y compulsiva en los pacientes tratados con medicamentos dopaminérgicos, incluido <b>amantadina</b>. <b>Se debe considerar la reducción o interrupción gradual</b> de la dosis si aparecen dichos síntomas. Si se produce visión borrosa u otros problemas visuales, se debe contactar a un oftalmólogo para descartar un edema corneal. Si se confirma el diagnóstico de edema corneal, se debe interrumpir el tratamiento con amantadina.</p> <p><i>Otras reacciones adversas identificadas:</i> adicionalmente, se incluyen como nuevas reacciones adversas asociadas al uso de amantadina visión borrosa, lesión corneal (p. ej., opacidades subepiteliales punteadas que se pueden asociar a queratitis puntiforme superficial, edema epitelial corneal y disminución marcada de la agudeza visual.</p>
<b>Amitriptilina (Deprelio®, Tryptizol®, Nobritol® con medazepam)</b>	<b>Hiponatremia, alucinaciones</b>	<p>Se incorpora hiponatremia a la información existente en la ficha técnica del medicamento relativa a sobredosis de amitriptilina. También se extiende la posible reacción adversa asociada al medicamento “alucinaciones” a todos los pacientes, y no solo a los pacientes esquizofrénicos. Por último, en un estudio se ha identificado una interacción clínicamente muy relevante entre amitriptilina/nortriptilina y ácido valproico, que da lugar a un aumento de la concentración de amitriptilina/nortriptilina en suero. Se actualizará la información de producto para incluir esta interacción y la recomendación de realizar un seguimiento clínico de estos pacientes.</p>
<b>Antivirales de acción directa (AAD) para el tratamiento del virus de la hepatitis C (simeprevir (Olysio®), paritaprevir (en asoc. ▼Viekirax®), sofosbuvir (▼Sovaldi®), dasabuvir (▼Exviera®), ledipasvir (▼Harvoni®), daclatasvir (▼Daklinza®), y ombitasvir (▼Viekirax® en asociación)</b>	<b>Disglucemia</b>	<p>Casos identificados por notificación espontánea y estudios publicados muestran que el tratamiento con AAD en pacientes con hepatitis C y diabetes mellitus, puede producir un mayor control de la glucemia y HbA1c con una menos necesidad del control farmacológico de la glucemia. Tras revisar todos los datos disponibles se ha concluido que después de iniciar el tratamiento con los AAD los pacientes diabéticos pueden mejorar el control de la glucosa, lo que es posible que dé lugar a una hipoglucemia sintomática. Se deben controlar de manera rigurosa, las concentraciones de glucosa de los pacientes diabéticos que inicien el tratamiento con algún AAD, en especial durante los 3 primeros meses, y cuando sea necesario se modificará la medicación antidiabética. Se debe informar al médico responsable del tratamiento antidiabético del paciente cuando se inicie el tratamiento con AAD.</p>
<b>Anticonceptivos hormonales</b>	<b>Tendencias suicidas con anticonceptivos hormonales según una publicación reciente</b>	<p>Este asunto se ha evaluado tras la publicación de un estudio prospectivo de cohorte llevado a cabo en Dinamarca en el que se evaluaba la asociación entre anticonceptivos hormonales y suicidio o intentos de suicidio. Si bien en este estudio el riesgo relativo de suicidio era superior entre las usuarias de anticonceptivos respecto a las no usuarias, el estudio presentaba limitaciones. Se ha considerado que estas limitaciones no permiten establecer claramente una relación causal entre el intento de suicidio y el uso de anticonceptivos hormonales. Sin embargo, dado que es conocida la relación entre la depresión y el ánimo depresivo con el uso de estos medicamentos y que la depresión puede conducir a pensamientos suicidas, es relevante considerar esta posibilidad. Se recomienda indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.</p>
<b>Axitinib (Inlyta®)</b>	<b>Ruptura de aneurisma</b>	<p>Se han notificado casos de ruptura de aneurismas (incluidos aneurismas preexistentes), algunos con desenlace mortal. Se debe considerar detenidamente este riesgo antes de iniciar el tratamiento con axitinib en pacientes con aneurismas preexistentes.</p>
<b>Bendroflumetiazida (Neatenol DIU®, con atenolol)</b>	<b>Hipercalcemia</b>	<p>Es conocido que las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y producir una elevación leve y transitoria del calcio en suero. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de hiperparatiroidismo subclínico. Se recomienda que antes de realizar las pruebas de función paratiroidea se debe interrumpir el tratamiento con tiazidas.</p>
<b>Cisplatino (Platicept® y EFG)</b>	<b>Tromboembolismo venoso</b>	

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Dapoxetina (Priligy®)</b>	<b>Interacción con el zumo de pomelo</b>	Se incluye como nueva interacción el zumo de pomelo dado que también es un potente inhibidor del citocromo CYP3A4. Se debe evitar consumir zumo de pomelo en las 24 horas previas a la toma de dapoxetina.
<b>Dolutegravir (▼Tivicay®, Triumeq® en asociación con abacavir y lamivudina)</b>	<b>Evaluación de los datos preliminares de un estudio observacional sobre los desenlaces clínicos de los partos en mujeres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)</b>	<p>Los resultados preliminares de un estudio observacional llevado a cabo en Botsuana, sugieren un aumento de la incidencia de los defectos del tubo neural en niños nacidos de madres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción. Una vez finalice el estudio se realizará un análisis más detallado de los resultados. Mientras tanto se establecen las siguientes medidas:</p> <p>Las mujeres en edad fértil se deben someter a pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir y deben utilizar anticonceptivos efectivos durante todo el tratamiento.</p> <p>Ya que los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo fetal, dolutegravir no se debe utilizar durante el primer trimestre salvo que no exista alternativa.</p> <p>Aunque los datos disponibles no evidencian un riesgo del uso durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, no se puede confirmar que su uso sea seguro durante este periodo. Por lo tanto, dolutegravir solo se debe utilizar durante el segundo y tercer trimestre de embarazo cuando el beneficio esperado justifique el posible riesgo para el feto.</p>
<b>Dasabuvir (▼Exviera®)</b>	<b>Diarrea, vómitos y deshidratación</b>	
<b>Dexametasona (implante intravítreo en aplicador) (Ozurdex®)</b>	<b>Complicación en la inserción del dispositivo que produce una lesión traumática en el tejido ocular</b>	
<b>Gemcitabina (EFG)</b>	<b>Microangiopatía trombótica, infecciones, sepsis y pseudocelulitis</b>	
<b>Nalgefeno (Selincro®)</b>	<b>Priapismo, angioedema, urticaria, prurito, erupción y eritema</b>	
<b>Nitisinona (Orfadin®)</b>	<b>Exploraciones oftalmológicas regulares durante el tratamiento</b>	En diversos estudios se ha observado que la queratopatía asociada al uso de nitisinona (relacionada con niveles elevados de tirosina) puede ser asintomática, por lo que se recomienda que, además de la exploración oftalmológica con lámpara de hendidura antes de iniciar el tratamiento con nitisinona, se realicen exploraciones oftalmológicas durante el tratamiento de manera regular (al menos una vez al año).
<b>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir (▼Viekirax®)</b>	<b>Diarrea, vómitos y deshidratación</b>	
<b>Prasugrel (Efient®)</b>	<b>Interacción con morfina y otros opioides</b>	Se ha observado una exposición retardada y disminuida a los inhibidores orales de P2Y12, incluido <b>prasugrel</b> y su metabolito activo, en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con morfina. Esta interacción puede estar relacionada con una motilidad gastrointestinal reducida y aplicarse a otros opioides. La relevancia clínica es desconocida, pero los datos indican la posibilidad de una reducción de la eficacia de <b>prasugrel</b> en pacientes en los que se administra de forma conjunta <b>prasugrel</b> con morfina. En pacientes con síndrome coronario agudo, en los que no se puede suspender la morfina y la inhibición rápida de P2Y12 se considera crucial, se puede considerar el uso parenteral de un inhibidor de P2Y12.
<b>Ranolazina (Ranexa®)</b>	<b>Prolongación del intervalo QTc dosis dependiente</b>	Se detallará en la ficha técnica del medicamento que este medicamento puede prolongar el intervalo QTc de manera dosis dependiente.
<b>Teriflunomida (Aubagio®)</b>	<b>Dislipemia</b>	
<b>Vacuna meningococo grupo B (Bexsero® )</b>	<b>Irritación meníngea</b>	Irritación meníngea (signos de irritación meníngea tales como rigidez de nuca o fotofobia se han notificado de forma esporádica). Estos síntomas han sido de naturaleza leve y transitoria

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Valproato (Depakine®, Depakine Crono® y EFG)	Diplopía	
Vismodegib (▼Erivedge®)	Lesión hepática inducida por fármacos	

## 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](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.