

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz*

METOTREXATO: NUEVAS MEDIDAS PARA EVITAR REACCIONES ADVERSAS POR ERRORES EN SU ADMINISTRACIÓN

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), tras la revisión europea de los casos de errores de administración con metotrexato, ha informado de que se establecerán nuevas medidas de prevención de este riesgo. A pesar de las advertencias establecidas en los últimos años, se siguen produciendo casos de reacciones adversas graves, algunos de ellos mortales, como consecuencia de la administración diaria de metotrexato en lugar de semanal.

La AEMPS recuerda la importancia de informar detalladamente a los pacientes sobre la pauta de administración y, en caso de que ésta sea semanal y no diaria, valorar detenidamente si presentan dificultades para cumplir adecuadamente la pauta de administración.

La AEMPS ha acordado emitir una nota¹ informando sobre los acuerdos de la revisión europea reciente sobre los casos graves de errores de medicación con metotrexato por vía oral, que se han estado produciendo y notificando desde hace más de 15 años.

El metotrexato es un agente inmunosupresor utilizado para el tratamiento de diversas patologías de tipo oncológico y también de tipo inflamatorio y autoinmune. Se encuentra disponible para su administración oral (Metotrexato Cipla®, Metotrexato Wyeth®) y parenteral. La dosis y frecuencia de administración varía según la indicación, siendo semanal y no diaria para el tratamiento de las patologías inflamatorias y de algunas oncológicas (para una información detallada se aconseja consultar las fichas técnicas de los medicamentos con metotrexato en la web de la AEMPS: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>).

En España, a lo largo de los **últimos** años, se han notificado casos de **errores en los que el paciente ha recibido una dosis diaria en vez de semanal**, que han tenido consecuencias graves para el paciente, occasionándole la muerte en algunos casos. La AEMPS ha informado en diversas ocasiones sobre estos errores y ha actualizado en varias ocasiones las advertencias a profesionales sanitarios y pacientes sobre este riesgo en las fichas técnicas, prospectos y envases de metotrexato de administración oral (ver Notas informativas de la AEMPS: MUH (FV) 7/2016, MUH (FV) 11/2011, 2004/04), cambios que se pueden ver en las siguientes figuras (**Figuras 1 y 2**). A pesar de ello, se han seguido notificando casos de errores de administración diaria en vez de semanal.

* Consultor en Farmacovigilancia (mmadurgasanz@gmail.com)

En España, el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H) ha recibido un total de 55 notificaciones de reacciones adversas relacionadas con estos errores, 7 de ellas con desenlace mortal, de las cuales una se ha notificado hace poco tiempo.

Recientemente, acaba de finalizar una revisión detallada de este tema a nivel europeo, en la que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha evaluado la información disponible, sus posibles causas, así como la necesidad de introducir nuevas medidas de minimización de riesgos.

Las **conclusiones** fundamentales de esta **revisión europea** han sido las siguientes:

- Se siguen notificando casos de RAM graves, algunos con desenlace mortal, como consecuencia de la administración diaria en lugar de semanal de metotrexato. La gran mayoría de los casos se asocian con la administración oral, aunque también hay algún caso con la administración parenteral.
- Las causas de estos errores de administración pueden ser diversas y estos se pueden producir tanto en la prescripción, dispensación o en la administración por el paciente.
- Se deben introducir nuevas medidas para minimizar este riesgo, comunes para todos los países de la UE, y que refuercen las ya adoptadas en algunos de ellos, como en España desde 2016.

Así pues, en base a ellos, se reforzarán de nuevo las advertencias en la información de estos medicamentos (ficha técnica y prospecto) y se incluirán en todos los países advertencias específicas en los envases de estos medicamentos, para insistir en la administración semanal de metotrexato según la patología para la que se utilice. Además, se elaborarán materiales informativos de prevención de riesgos que puedan ayudar a



Figura 1. Envase de 50 comprimidos de 2,5 mg en frasco de vidrio, anterior a la medida, y envase actual con 24 comprimidos en 2 blísteres de 12 comprimidos.

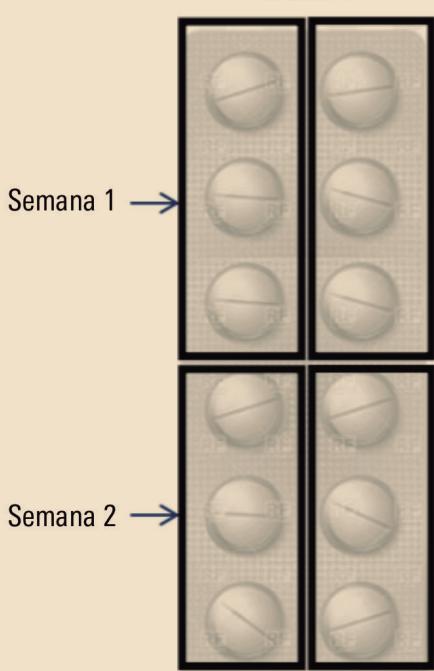
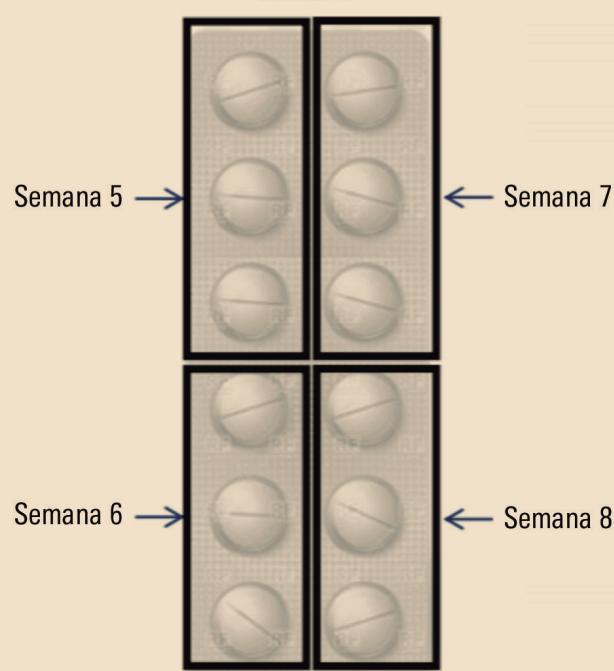
Posología inicial: 3 comprimidos por semana (7,5 mg por semana)**Blíster 1****Blíster 2**

Figura 2. Pictogramas en la sección de Posología en la Ficha técnica de Metotrexato Wyeth®, como orientación del número de comprimidos de 2,5 mg que se deben tomar una vez por semana según la dosis prescrita; en este caso con 7,5mg por semana.

los profesionales sanitarios que atienden al paciente a informarle detalladamente en caso de que necesite una pauta semanal. Asimismo, se incluirá en los envases de las presentaciones orales de metotrexato una tarjeta de información para el paciente (adicional al prospecto).

Adicionalmente a estas recomendaciones, la AEMPS está valorando otras medidas, concretamente la identificación “semanal” junto al nombre en aquellos medicamentos con metotrexato, que únicamente tengan indicaciones con esta pauta de administración.

■ RECOMENDACIONES

La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios, que deben:

- Al iniciar un tratamiento con una pauta semanal de metotrexato:
 - Valorar –antes de prescribir el medicamento– si el paciente presenta alguna dificultad para cumplir la pauta de administración semanal y asegurar que puede seguirla correctamente.
 - Informar al paciente detalladamente de la pauta semanal, de los riesgos de tomar el medicamento con más frecuencia y aportarle instrucciones claras escritas, incluyendo el día de la semana elegido para tomar el medicamento, asegurándose de que ha entendido esta información.
- Durante el tratamiento: recordar en cada consulta y cada nueva prescripción la importancia de la administración exclusivamente semanal y de los riesgos

de una frecuencia de administración mayor, confirmando que el paciente se está tomando correctamente el medicamento el día de la semana elegido.

- En cada dispensación en la **oficina de farmacia**:
 - Si se ha prescrito al paciente una pauta semanal, reforzar la información recordando al paciente que el medicamento se debe administrar una vez por semana y comprobar que lo está tomando de forma correcta. En caso necesario, recomendarle que consulte con su médico.
 - Recordar al paciente que lea detenidamente el prospecto, y, la información incluida en el envase del medicamento (cuando ésta esté disponible).

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Metotrexato: nuevas medidas para evitar reacciones adversas por errores en su administración. Nota Informativa MUH (FV), 12/2019, 19 de julio de 2019. Disponible en la página web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seuridad/2019/docs/NI_MUH_FV-12-2019-metotrexato.pdf (consultado de 2 de septiembre de 2019).

DARATUMUMAB (▼ DARZALEX®): RIESGO DE REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de los casos de

reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes tratados con daratumumab (▼Darzalex®). Por ello, dada la gravedad, se recomienda:

- Realizar serología del VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y en los pacientes actualmente en tratamiento de los que no se disponga de esta información.**
- En caso de serología positiva del VHB, vigilar estrechamente cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus y los datos de laboratorio a criterio médico, durante el tratamiento y hasta 6 meses después de su finalización.**
- En caso de reactivación del VHB, se suspenderá la administración de daratumumab y se tomarán las medidas adecuadas.**

La AEMPS, en coordinación con la EMA y el resto de agencias nacionales europeas, ha acordado emitir simultáneamente una nota informativa¹ y una carta de seguridad² (DHPC, sus siglas del inglés) de parte del laboratorio titular, para informar a los profesionales sanitarios de que se han observado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes tratados con daratumumab (▼Darzalex®).

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal indicado, en monoterapia o en combinación según la situación del paciente, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM), autorizado en los siguientes escenarios:

- en combinación con bortezomib (Velcade®), melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmuno-modulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- en combinación con lenalidomida (Revlimid®) y dexametasona, o bortezomib (Velcade®) y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Tras recibirse una notificación de un caso de reactivación del VHB con desenlace mortal en un ensayo clínico, se ha revisado la información disponible en relación con este riesgo. Para ello, se han analizado los datos procedentes de ensayos clínicos, de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de la literatura.

Se han identificado casos de reactivación de VHB, tanto en ensayos clínicos como a través de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas (RAM). Aunque no todos fueron graves, se encontraron algunos casos con desenlace mortal. La reactiva-

ción viral generalmente ocurrió durante los 6 primeros meses de tratamiento; algunos pacientes continuaron el tratamiento con daratumumab (▼Darzalex®) una vez que la infección se había controlado con tratamiento antiviral.

En casi todos los pacientes se observó la presencia de factores de riesgo previos para la reactivación del VHB (trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos previo; tratamiento inmunosupresor concomitante o previo; y pacientes procedentes de regiones con alta prevalencia de VHB).

Aunque se conoce que tanto la inmunosupresión producida por la enfermedad de base como por la medicación concomitante predisponen al paciente a una reactivación viral, en base a la revisión realizada no puede descartarse una asociación entre el uso de daratumumab (▼Darzalex®) y la reactivación del VHB.

El papel de daratumumab (▼Darzalex®) en los casos notificados de reactivación del VHB puede confundirse por la enfermedad subyacente, dado que los pacientes con mieloma múltiple están inmunodeprimidos, y por la medicación concomitante, ya que en algunos casos los pacientes recibían otros medicamentos que predisponen a la reactivación viral. Sin embargo, no se puede descartar una relación causal. La ficha técnica y el prospecto de daratumumab (▼Darzalex®) serán actualizados para reflejar esta nueva información de seguridad.

■ RECOMENDACIONES

Como consecuencia de todo lo anterior, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Realizar un cribado del VHB a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con daratumumab (▼Darzalex®), así como a los pacientes actualmente en tratamiento de los que no se tiene esta información.
- En caso de que la serología sea positiva, vigilar estrechamente, durante el tratamiento y hasta seis meses después de finalizar el mismo, la aparición de cualquier síntoma o signo clínico indicativo de infección activa por el VHB y monitorizar los datos de laboratorio a criterio médico. Se considerará la posibilidad de consultar a un experto en hepatitis.
- Suspender el tratamiento con daratumumab (▼Darzalex®) si se produce una reactivación del VHB, instaurando el tratamiento adecuado.
- La reanudación del tratamiento con daratumumab (▼Darzalex®) en pacientes cuya reactivación del VHB está adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Finalmente, se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de RAM a través del Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en www.notifica-RAM.es. Los denominados medicamentos de 'seguimiento adicional' (durante sus primeros 5 años desde

la autorización y los fármacos que requieren alguna nueva medida de minimización de riesgos), a los cuales se les identifica con un triángulo negro invertido delante de su marca (▼), son los que se recomienda la notificación de todas las sospechas de RAM que identifiquen los ciudadanos y los profesionales sanitarios. Más información en “**¿Cómo notificar?**” en la sección final de **Información importante**.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Daratumumab (▼Darzalex®): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B. Nota Informativa MUH (FV), 11/2019, 27 de junio de 2019. Disponible en la página web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-11-2019-daratumumab.pdf (consultado de 2 de septiembre de 2019).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). ▼Darzalex® (daratumumab): riesgo de reactivación del virus de la Hepatitis B. Carta informativa de seguridad para los profesionales sanitarios (DHPC, por sus siglas en inglés). 1 de julio de 2019. Disponible en la página web: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilancia-Doc/2019/DHPC-Darzalex-01-julio-2019.pdf> (consultado de 2 de septiembre de 2019).

LA FDA AGREGA UN RECUADRO DE ADVERTENCIA POR EL RIESGO DE LESIONES GRAVES OCASIONADAS POR SONAMBULISMO CON DETERMINADOS MEDICAMENTOS PARA EL INSOMNIO: ESZOPICLONA, ZALEPLON Y ZOLPIDEM

La agencia de medicamentos de EE. UU. (Food & Drug Administration, FDA) advierte que han ocurrido lesiones poco frecuentes, pero graves, con determinados medicamentos recetados para el insomnio (eszopiclona, zaleplon y zolpidem) debido a comportamientos relacionados con el sueño, que incluyen sonambulismo, conducción con sueño y realización de otras actividades mientras no se está totalmente despierto. En algunos casos han resultado mortales.

Por ello, la FDA ha acordado:

- Agregar un **Boxed Warning** (recuadro de advertencia) en la información para prescribir (o ficha técnica) y en las Guías del Medicamento para el paciente.
- Incluir una contraindicación más enfática para evitar el uso en pacientes que hayan experimentado anteriormente un episodio de comportamiento complejo del sueño con eszopiclona, zaleplon o zolpidem.

La agencia de EE. UU., la FDA, ha informado¹ de que han ocurrido lesiones poco frecuentes, pero graves,

con determinados medicamentos frecuentemente recetados para el insomnio, debido a problemas relacionados con el sueño, como sonambulismo, conducción con sueño y realización de otras actividades mientras no se está totalmente despierto; tales comportamientos complejos del sueño han tenido como consecuencia, en algunos casos, la muerte. Estos problemas parecen ser más frecuentes con eszopiclona, zaleplon y zolpidem.

En EE. UU. solo está autorizado el enantiómero S(+) activo de la zopiclona, la eszopiclona. Así, **eszopiclona, zaleplon y zolpidem** son medicamentos utilizados para tratar el insomnio en adultos que tienen dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormidos. Están comprendidos en una clase de medicamentos llamados sedantes-hipnóticos y han sido aprobados y han estado en el mercado durante muchos años. Estos medicamentos para el insomnio actúan reduciendo la actividad del cerebro para permitir el sueño. La calidad del sueño puede tener un impacto positivo sobre la salud física y mental.

La FDA han reunido 66 casos de comportamientos complejos del sueño que ocurrieron con estos medicamentos durante los últimos 26 años (desde 16 de diciembre de 1992 hasta el 27 de febrero de 2018) y que tuvieron como consecuencia lesiones graves, incluida la muerte. Este número incluye únicamente los 62 casos notificados a través del sistema de notificación espontánea de RAM denominado FAERS (*FDA Adverse Events Reporting System*) y los casos notificados en la bibliografía médica²⁻⁶, por lo que es posible que existan casos adicionales de los que no haya tenido conocimiento. Entre esos casos conocidos, se incluían sobredosis accidentales, caídas, quemaduras, casi ahogamientos, exposición a temperaturas de frío extremo que derivaron en pérdida de un miembro, intoxicación por monóxido de carbono, ahogamiento, hipotermia, accidentes de tráfico donde conducía el paciente, y autolesiones (como heridas por armas de fuego y aparentes intentos de suicidio). Los pacientes, en general, no recordaban estos eventos. No se explican por completo los mecanismos subyacentes por los cuales estos medicamentos para el insomnio, ocasionan comportamientos complejos del sueño.

La mayoría de los pacientes afectados reportaron el uso de zolpidem (n=61) cuando experimentaron un comportamiento complejo del sueño. El resto de los pacientes tomaron eszopiclona (n=3) o zaleplon (n=2). Estos datos son consistentes con los números más altos de recetas de zolpidem dispensadas en comparación con eszopiclona y zaleplon.

■ RECOMENDACIONES

La FDA resume las siguientes **recomendaciones para los profesionales**:

- No deben prescribir eszopiclona, zaleplon o zolpidem a pacientes que hayan experimentado

anteriormente comportamientos complejos del sueño después de tomar cualquiera de estos medicamentos.

- Advertir a todos los pacientes que, si bien son poco frecuentes, los comportamientos ocasionados por estos medicamentos han resultado en lesiones graves o muerte.
- Indicar al paciente que deje de tomar estos medicamentos si experimenta un episodio de comportamiento complejo del sueño.

Además, la FDA **recomienda a los pacientes** que deben dejar de tomar el medicamento para el insomnio y comunicarse de inmediato con su médico prescriptor si:

- experimentan un comportamiento complejo del sueño en el cual realizan actividades mientras no están completamente despiertos, o
- no recuerdan actividades que han realizado mientras estaban bajo los efectos del medicamento.

■ RECOMENDACIONES EN ESPAÑA:

Todos los medicamentos autorizados en España con zaleplon (Sonata®, pero revocada la autorización desde 2015), zolpidem (Dalparan®, Stilnox® y EFG), eszopiclona (no existe ninguno) e incluso con zopiclona (Datolan®, Limovan® y EFG), tienen un párrafo en la sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo, en la ficha técnica, que describe así:

Sonambulismo y comportamientos asociados: se han notificado casos de sonambulismo y otros comportamientos asociados, tales como conducir, cocinar, comer, llamar por teléfono o tener relaciones sexuales con amnesia para estos hechos en personas que habían tomado zolpidem/zopiclona y que no estaban totalmente despiertas. El uso del alcohol y otros depresores del SNC con zolpidem/zopiclona, así como el uso de zolpidem/zopiclona a dosis que exceden la dosis máxima recomendada parece aumentar el riesgo de estos comportamientos. Se debería considerar seriamente la interrupción del tratamiento de zolpidem/zopiclona en pacientes que presenten estos comportamientos (por ejemplo, conducir en estado de sonambulismo) debido al riesgo para el paciente y otros (ver secciones 4.5 y 4.8).

Referencias

1. Food & Drug Administration. FDA adds Boxed Warning for risk of serious injuries caused by sleepwalking with certain prescription insomnia medicines. FDA Drug Safety Communication, 30 abril 2019. Disponible en la página web: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia> (consultado 2 de septiembre de 2019).
2. Chopra A, Selim B, Silber MH, Krahn L. Para-Suicidal Amnestic Behavior Associated with Chronic Zolpidem Use: Implications for Patient Safety. Psychosomatics. 2013; 54(5): 498-501.

3. Das P, Dutt T. A veteran who is suicidal while sleeping. Current Psychiatry. 2017; 16(4): 43-9.
4. Gibson CE, Caplan JP. Zolpidem-Associated Parasomnia with Serious Self-Injury: A shot in the Dark. Psychosomatics. 2011; 52(1): 88-91.
5. Liskow B, Pikalov A. Zaleplon overdose associated with sleepwalking and complex behaviour. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2004; 43(8): 927-8.
6. Polasek TM, vidya P, Yolande L. Serious adverse drug reactions to zolpidem: does impaired metabolic clearance and concurrent SSRI/SNRI use increase risk? Journal of Pharmacy Practice and Research. 2016; 46(2): 139-42.

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 cambios en las fichas técnicas y los prospectos de los siguientes medicamentos, siendo los más importantes los que se describen en la siguiente tabla (**Tabla 1**), según informa la AEMPS en su Boletín Mensual de junio de 2019¹.

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, Junio 2019. Publicado 8 de agosto de 2019, páginas 7 a 11. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2019/junio/docs/boletin-mensual-MUH_junio-2019.pdf (consultado 2 de septiembre de 2019).

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Baclofeno oral (Lioresal®)	Suicidio, uso indebido, abuso y dependencia	<p>Suicidio: se han notificado episodios de suicidio y relacionados con el suicidio en pacientes tratados con baclofeno. En la mayoría de los casos, los pacientes presentaban otros factores de riesgo que aumentaban el riesgo de suicidio, como alcoholismo, depresión o antecedentes de intentos de suicidio. El tratamiento farmacológico debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los pacientes con factores de riesgo adicionales de suicidio. Se advertirá a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar la aparición de empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas o cambios inusuales del comportamiento, así como de consultar al médico inmediatamente si aparecen estos síntomas.</p> <p>Uso indebido, abuso y dependencia: se han descrito casos de uso indebido, abuso y dependencia del baclofeno. Hay que tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias y vigilar a los pacientes tratados para detectar síntomas de uso indebido, abuso o dependencia del baclofeno, como aumento de la dosis, comportamientos dirigidos a conseguir el fármaco o aparición de tolerancia.</p>
Carbidopa/levodopa/entacapona (Stalevo® y EFG)	Síndrome de desregulación de dopamina	<p>El <i>síndrome de desregulación de dopamina (SDD)</i> es un trastorno adictivo que conlleva a un uso excesivo del medicamento dopamínergico, observado en algunos pacientes tratados con carbidopa/levodopa (Sinemet® y EFG). Como con otras combinaciones (levodopa/carbidopa), antes de iniciar el tratamiento se debe advertir a los pacientes y a los cuidadores del riesgo potencial de desarrollar SDD.</p>
Carmustina implante (Gliadel®)	Neumocefalia, cambios en los vasos sanguíneos	<p>Se han notificado casos de acumulación de aire en la zona del implante con Gliadel®, en ocasiones asociados con síntomas neurológicos (hemiplejia, afasia, convulsiones).</p> <p>Los pacientes que se someten a una craneotomía para el glioblastoma y la implantación de un implante Gliadel® deben ser objeto de un estrecho seguimiento dadas las complicaciones conocidas de la craneotomía, que incluyen convulsiones, infecciones intracraneales, cicatrización anómala, edema cerebral y neumocefalia. De forma adicional, se han descrito cambios en la pared de los vasos sanguíneos cerebrales ubicados cerca de la oblea de Gliadel®, incluidos los casos de aneurisma que ocasionan sangrado cerebral varios meses después del implante de una oblea de Gliadel®. Se debe evitar la implantación de obleas de Gliadel® en lugares adyacentes a grandes vasos cerebrales.</p>
Cobicistat/elvitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (▼ Genvoya®)	Nueva RAM	Ideas de suicidio e intento de suicidio (en pacientes con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica).
Dapagliflozina (Edistride®, Forxiga®)	Nueva RAM	Angioedema.
Deferasirox (Exjade®)	Riesgos por sobredosis	<p>Los primeros signos de sobredosis aguda son efectos digestivos, tales como dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. Se han notificado trastornos hepáticos y renales, incluidos casos de elevación de enzimas hepáticas y de creatinina que se estabilizaron tras la suspensión del tratamiento. Una sola dosis administrada por error de 90 mg/kg produjo <i>síndrome de Fanconi</i>, que se resolvió tras el tratamiento. No existe ningún antídoto frente a deferasirox. En estos casos, están indicados los tratamientos estándar de manejo de sobredosis, así como los tratamientos sintomáticos, lo que sea más apropiado médicalemente. Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica a fin de valorar la respuesta del paciente al tratamiento y evitar la sobreexposición. Durante los períodos de tratamiento con dosis elevadas o cuando los niveles de ferritina sérica están cerca del rango objetivo, se recomienda una reducción de la dosis o una monitorización más estrecha de la función renal y hepática, así como de los niveles de ferritina sérica. Si los niveles de ferritina sérica disminuyen de forma continua por debajo de 500 µg/l (en sobrecarga férrica transfusional) o por debajo de 300 µg/l (en síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones), se debe considerar la interrupción 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
Delamanid (▼ Deltyba®)	Uso concomitante con bedaquilina (▼ Sirturo®)	Se ha observado que delamanid y bedaquilina se utilizan de forma simultánea en pacientes en los que se ha diagnosticado prolongación del intervalo QTc. Dado que ambos fármacos tienen este efecto, se debe tener precaución sobre su uso concomitante.
Diclofenaco formulación sistémica (Dolo-Voltaren®, Voltaren®, Di-Retard®, Dolotren®, Luase® y EFG)	Fuga anastomótica, síndrome de Kounis	Los AINE, incluido el diclofenaco, pueden aumentar el riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal. Se recomienda una vigilancia médica estrecha y precaución cuando se utilice diclofenaco después de una intervención quirúrgica gastrointestinal. Al igual que con otros AINE, también pueden producirse reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides, en casos raros con diclofenaco cuando no ha habido exposición previa al fármaco. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un <i>síndrome de Kounis</i> , una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. Los síntomas iniciales de estas reacciones pueden consistir en dolor torácico asociado a una reacción alérgica al diclofenaco.
Diclofenaco (formulaciones tópicas) (Cinfadol®, Diclodolor®, DicloKern®, Diltidol®, Dolotren®, Flectormed®, Solaraze®, Voltadol®, Voltaren®, Xibol® y geles EFG)	Nueva RAM	Sensación de quemazón en el lugar de aplicación, sensación de quemazón en el ojo, sensación de quemazón en la boca, piel seca.
Levofloxacino uso sistémico (Asey®, Tavanic® y EFG)	Reacciones adversas cutáneas graves, inflamación y rotura de tendones, secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (NET: también conocida como <i>síndrome de Lyell</i>), síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con levofloxacino, que pueden ser amenazantes para la vida o mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos o síntomas que sugieren la aparición de estas reacciones, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con levofloxacino y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SJS, NET o DRESS con el uso de levofloxacino, no se debe reiniciar el tratamiento con levofloxacino en este paciente en ningún momento. De forma adicional, se incluye <i>síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)</i> como posible reacción adversa en las fichas técnicas de levofloxacino de administración sistémica.
Loperamida (Diarfin®, Fortasec®, Loperan®, Lopestop®, Salvacolina®, Sindiar®)	Nueva RAM	Dosis elevadas (sobredosis) pueden desenmascarar un <i>síndrome de Brugada</i> (muerte súbita por fibrilación ventricular).
Nintedanib en indicación oncológica (Vargatef®)	Eventos tromboembólicos, colitis	Los pacientes tratados con Vargatef® presentan un mayor riesgo de sufrir un tromboembolismo venoso, incluidas la embolia pulmonar y la trombosis venosa profunda. Es preciso vigilar de forma estrecha en los pacientes la producción de episodios tromboembólicos. Se debe tener precaución especialmente en pacientes con factores de riesgo adicionales de episodios tromboembólicos. El tratamiento con Vargatef® se debe suspender en el caso de pacientes con reacciones tromboembólicas venosas que puedan poner en peligro su vida. De forma adicional se incluye <i>colitis</i> en la ficha técnica de nintedanib para indicación oncológica (Vargatef®) y para indicación respiratoria (Ofev®).

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Permetrina (Drecap®, Filvit-P®, Goibi®, Nix®, Quellada Permetrina®, Permetrin Unipharma®, Permetrina OTC®, Perme-Cure® y Sarcop®) (indicados para escabiosis o formas resistentes de pediculosis)	Fracaso de tratamiento y desarrollo de resistencia y precaución en embarazo	Se han observado diferentes tasas de éxito clínico de permetrina en el tratamiento de piojos tanto geográficamente como en el tiempo. Los factores asociados con el fracaso del tratamiento incluyen dosificación incorrecta, errores de administración, falta de tratamiento concomitante de los restantes miembros de la familia y re-infestación a partir de miembros de la comunidad. Además, se ha detectado resistencia a la permetrina. Sin embargo, no se ha podido establecer una correlación clara entre la falta de eficacia y las mutaciones conocidas que confieren resistencia a los piretoideos. Se debe considerar una recomendación oficial sobre el uso apropiado de agentes pediculicidas, bien como champús o lociones antiparasitarios. No existen datos concluyentes sobre un posible riesgo para el feto, pero por razones de precaución, debe evitarse el uso de permetrina durante el embarazo, a menos que las alternativas de tratamiento de acción física no sean efectivas y/o se requiera tratamiento con permetrina debido al estado clínico de la mujer.
Propiltiouracilo (Propycil®, como medicamento extranjero)	Anomalías congénitas	Propiltiouracilo puede atravesar la placenta humana. Los estudios en animales son insuficientes respecto a la toxicidad reproductiva y malformaciones congénitas y los estudios epidemiológicos proporcionan resultados contradictorios. Por tanto, se debe realizar una evaluación beneficio/riesgo en cada paciente individual, previa al tratamiento con propiltiouracilo durante el embarazo. En pacientes embarazadas debe administrarse la menor dosis efectiva, evitando la administración adicional de hormonas tiroideas. Si se utiliza propiltiouracilo durante el embarazo, se recomienda una monitorización estrecha maternal, fetal y neonatal. Debe informarse a las mujeres con capacidad de gestación que reciban tratamiento con propiltiouracilo sobre el riesgo potencial del uso durante el embarazo.
Rivaroxaban (▼ Xarelto®, ▼ Rivadina®)	Uso en pacientes con válvulas protésicas	La seguridad y eficacia de rivaroxaban no se ha estudiado en pacientes con válvulas cardíacas protésicas, por lo que no debe utilizarse para la tromboprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de válvula aórtica transcatéter, al no existir datos de que proporcione una anticoagulación adecuada en estos pacientes.
Secukinumab (▼ Cosentyx®)	Nueva RAM	Dermatitis exfoliativa.
Sulfasalazina (Salazopyrina®)	Interferencia con dihidronicotinamida-adenina-dinucleótido y dihidronicotinamida adenina-dinucleótido (NADH/NADP) en pruebas de laboratorio	Sulfasalazina o sus metabolitos pueden interferir con la absorbancia ultravioleta, particularmente a 340 nm, y puede causar interferencia en pruebas de laboratorio que usan NAD(H) o NADP(H) para medir la absorbancia ultravioleta alrededor de esa longitud de onda. Ejemplos de tales ensayos pueden incluir urea, amoníaco, lactato deshidrogenasa (LDH), alfa-hidroxibutirato deshidrogenasa (α -HBDH) y glucosa. Es posible que las enzimas alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), creatina quinasa (CK-MB), glutamato deshidrogenasa (GLDH) y la hormona tiroxina puedan interferir cuando sulfasalazina se administre a dosis altas. Se debe consultar al laboratorio de ensayos la metodología utilizada e interpretar los resultados con precaución en conjunto con los hallazgos clínicos.
Talidomida (Thalomid®, como medicamento extranjero)	Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Se han descrito casos de reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), por lo que se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con talidomida en caso de DRESS y otras reacciones cutáneas graves: exantema cutáneo de grado 2 o 3, angioedema, exantema de grado 4, exantema exfoliativo o ampolloso, o si se sospecha síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y no se debe reanudar después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.
Temozolomida (Temodal® y EFG)	Nuevas RAM	Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
Topiramato (Acomigil®, Fagodol®, Roklisan®, Topamax®, Topibrain® y EFG)	Nueva RAM	Uveítis.
Trastuzumab (Herceptin®, ▼ Herzuma®, Kadcyla®, ▼ Kanjinti®, ▼ Ogvir®, ▼ Ontruzant®, ▼ Trazimera®)	Nueva RAM	Síndrome de lisis tumoral.

LITIO CARBONATO (PLENUR®): RIESGO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS IMPORTANTES

La agencia de medicamentos de Nueva Zelanda, MedSafe, ha anunciado que está trabajando con los laboratorios titulares de medicamentos con litio, indicados en el tratamiento del trastorno bipolar, para incluir información relativa al riesgo de malformaciones congénitas importantes si se utiliza en mujeres embarazadas.

Debe tenerse presente este riesgo y programar medidas anticonceptivas durante el tratamiento.

En Nueva Zelanda, la agencia reguladora de medicamentos, Medsafe, ha anunciado que está trabajando con los fabricantes de medicamentos que contienen litio para proporcionar información actualizada sobre el riesgo de malformaciones congénitas importantes con el uso de litio durante el embarazo. El **litio** (en España, disponible como carbonato de litio, Plenur®) es un estabilizador del estado de ánimo utilizado en el tratamiento del trastorno bipolar.

Dos estudios publicados recientemente investigaron el riesgo de malformaciones cardíacas congénitas^{2,3}. La exposición fetal al litio durante el primer trimestre del embarazo se había considerado previamente un riesgo significativo de malformaciones cardíacas congénitas. Ambos estudios tuvieron como objetivo aclarar aún más este riesgo y revelaron que el riesgo de malformaciones cardíacas fue menor de lo que se creía anteriormente, según los datos del registro de nacimientos de la década de 1970³. El riesgo se estimó en alrededor del 2 al 2,5% en ambos estudios. La frecuencia de fondo de malformaciones cardíacas congénitas es de aproximadamente el 1%⁴, aunque puede variar según la fuente de datos. El riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el litio en estos estudios fue aún mayor de lo que se informó para los medicamentos antipsicóticos⁵.

Hasta el 1 de noviembre de 2018, se han notificado al Centro de Farmacovigilancia de Nueva Zelanda (MARC, por sus siglas en inglés) cuatro casos de malformaciones congénitas asociadas con el uso de litio en el embarazo. Tres de los casos describieron defectos cardíacos.

■ RECOMENDACIONES

En abril de 2018, el británico Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE, por sus siglas en inglés) publicó unas pautas actualizadas sobre la gestión clínica y los requisitos de servicio para la salud mental prenatal y posnatal en el Reino Unido⁶. Las directrices incluían recomendaciones sobre el uso de litio durante los años reproductivos y durante el embarazo. El MARC consideró que estas pautas del NICE también son relevantes y útiles para Nueva Zelanda. Las recomendaciones del NICE para usar litio se resumen en las pautas y decisiones de tratamiento, asesoramiento y seguimiento siguientes:

- No ofrecer litio a mujeres que planean un embarazo o están embarazadas, a menos que la medicación antipsicótica no haya sido efectiva.
- Si la medicación antipsicótica no ha sido efectiva y se ofrece litio a una mujer que está **planeando un embarazo o** a una embarazada, hay que asegurarse de:
 - que la mujer sabe que existe un riesgo de malformaciones cardíacas fetales cuando se toma litio en el primer trimestre, pero el tamaño del riesgo es incierto,
 - que la mujer sabe que los niveles de litio pueden ser altos en la leche materna con un riesgo de toxicidad para el bebé,
 - que los niveles de litio se controlan con mayor frecuencia durante el embarazo y el período posnatal.
- Si una mujer que toma litio queda embarazada, se debe considerar la suspensión del medicamento gradualmente durante 4 semanas si está bien. Se le debe explicar que suspender la medicación puede no eliminar el riesgo de malformaciones cardíacas fetales y que existe un riesgo de recaída, particularmente en el período posnatal, si tiene trastorno bipolar.
- Si una mujer que toma litio queda embarazada y no está bien o tiene un alto riesgo de recaída, se debe considerar:
 - cambiar gradualmente a un antipsicótico, o
 - detener el litio y reiniciarlo en el segundo trimestre (si la mujer no planea amamantar y sus síntomas han respondido mejor al litio que a otras drogas en el pasado), o
 - continuar con litio si tiene un alto riesgo de recaída y es poco probable que un antipsicótico sea efectivo.
- Si una mujer continúa tomando litio durante el embarazo, se debe:
 - verificar los niveles de litio en plasma cada 4 semanas, y luego semanalmente desde la semana 36.
 - ajustar la dosis para mantener los niveles plasmáticos de litio en el rango terapéutico de la mujer.
 - asegurar que la mujer mantiene un equilibrio adecuado de líquidos.
 - asegurar que la mujer dé a luz en el hospital.
 - asegurar el monitoreo por parte del equipo obstétrico cuando comience el parto, incluida la verificación de los niveles de litio en plasma y el equilibrio de líquidos debido al riesgo de deshidratación y toxicidad por litio.
 - detener el litio durante el parto y controlar los niveles de litio en plasma 12 horas después de su última dosis.

Referencias

1. **MedSafe.** Lithium and pregnancy. Prescriber Update 2019; 40(1): 4-6. Disponible en la web: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20update%20Vol%2040%20No%201%20March%202019.pdf> (consultado 2 de septiembre de 2019).
2. **Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A, et al.** Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. *The Lancet Psychiatry.* 2018; 5(8): 644-52. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30180-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30180-9).
3. **Patorno E, Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S.** Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations. *The New England Journal of Medicine.* 2017; 376(23): 2245-54. Disponible en la URL: www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1612222 (consultado 2 de septiembre de 2019).

4. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2018. Data and statistics on congenital heart defects 2 November 2018. Disponible en la URL: www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/data.html (consultado 2 de septiembre de 2019).
5. **Hendrick V.** Teratogenicity, pregnancy complications, and postnatal risks of antipsychotics, benzodiazepines, lithium, and electroconvulsive therapy. En: UpToDate. 2017. Disponible en: www.uptodate.com/contents/teratogenicity-pregnancy-complications-and-postnatal-risks-of-antipsychotics-benzodiazepines-lithium-and-electroconvulsive-therapy (consultado 2 de septiembre de 2019).
6. **NICE guideline.** 2014. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance April 2018. Disponible en la URL: www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/1-recommendations (consultada 2 de septiembre de 2019).

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](https://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 online 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.