

# BOLETÍN DEL CENTRO AUTONÓMICO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA RIOJA

Gobierno de La Rioja  
www.larioja.org



## ÍNDICE

- ▶ 1 RESULTADOS DEL PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE REACCIONES ADVERSAS EN EL AÑO 2016
  
- ▶ 2 NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS) DICIEMBRE 2016-JULIO 2017

## 1. RESULTADOS DEL PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE REACCIONES ADVERSAS EN EL AÑO 2016

Durante el año 2016 se han recibido en el Centro de Farmacovigilancia de La Rioja un total de 201 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), lo que representa una tasa de notificación de 63,6 notificaciones/100.000 habitantes (población de La Rioja a 1 de enero de 2016, según el INE: 315.794 habitantes), dato superior al del año 2015 que fue de 45,1 notificaciones/100.000 habitantes.

Las 201 notificaciones de sospechas de reacciones adversas han sido evaluadas por los técnicos del Centro. De ellas, 164 han sido incluidas en la base de datos nacional FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) como nuevas notificaciones. Las 37 restantes corresponden a seguimientos de notificaciones previamente incluidas, revisiones bibliográficas de casos ya notificados por profesionales de otras comunidades autónomas, duplicados de notificaciones ya cargadas, notificaciones no evaluables por no contener los datos mínimos necesarios para su evaluación y notificaciones no válidas (por ejemplo por no corresponder a reacciones adversas a medicamentos).

Del total de las nuevas notificaciones, 138 han sido tarjetas amarillas y 26 han sido comunicadas por la industria farmacéutica. Cabe destacar que del total de tarjetas amarillas, 56 proceden de un estudio de farmacovigilancia de vacunas de la gripe estacional a través de los sistemas centinelas de las Comunidades Autónomas. Para el resto de tarjetas amarillas se han elaborado los correspondientes informes para ser enviados a los profesionales sanitarios notificadores

### DATOS GLOBALES

Las 164 nuevas notificaciones que se han introducido en FEDRA incluyen un total de 460 fármacos: el 70% de ellos notificados como especialidades y el 30% como principios activos. El 48,91% son sospechosos de producir alguna reacción adversa y el 51,09% no sospechosos.

El número de reacciones adversas informadas por notificación es

### Autores:

Sonia Sáenz de Urturi Bacaicoa, Ana Marauri Baños, M<sup>a</sup> José Aza Pascual-Salcedo, Beatriz Barrio García

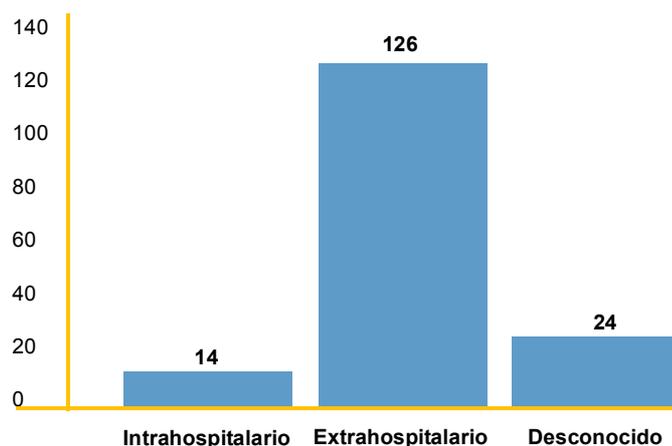
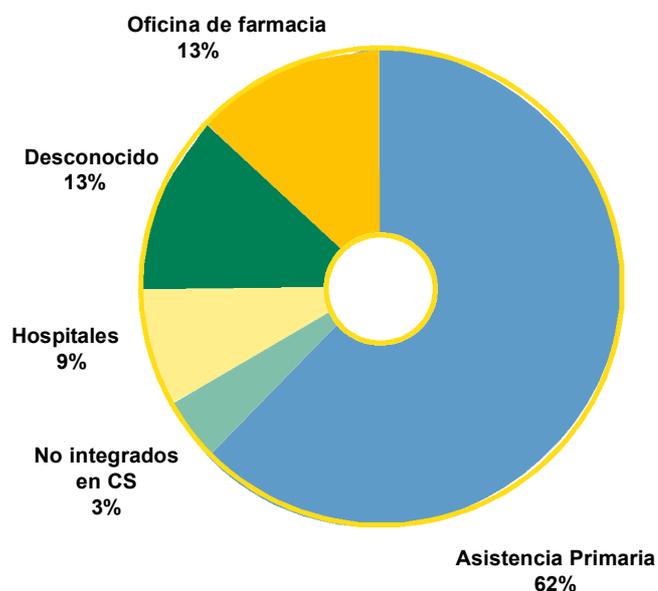
Centro de Farmacovigilancia de La Rioja.  
Dirección General de Prestaciones y Farmacia.

de una en el 41,46% de los casos (68 notificaciones), dos en el 29,27% (48), tres en el 10,36% (17) y más de tres en el 18,90% (31), con un valor medio de 2,45 RAMs por notificación y de 1,37 principios activos sospechosos por notificación.

## PROCEDENCIA

Procedencia	Nº de notificaciones
Asistencia Primaria	102 (62,19%)
Oficina de farmacia	22 (13,41%)
Hospitales	14 (8,53%)
No integrados en centros de salud (vacunación, salud laboral, paciente, etc)	5 (3,04%)
Desconocido	21 (12,80%)
<b>TOTAL</b>	<b>164 (100%)</b>

El 76,8% de las notificaciones procede del nivel extrahospitalario y fundamentalmente de los centros de salud y en menor medida de las oficinas de farmacia en relación con el resto de los establecimientos sanitarios, mientras que el nivel hospitalario participa con un porcentaje del 8,6%. En un 14,6 % no se identifica la procedencia y pertenecen a notificaciones de la industria.

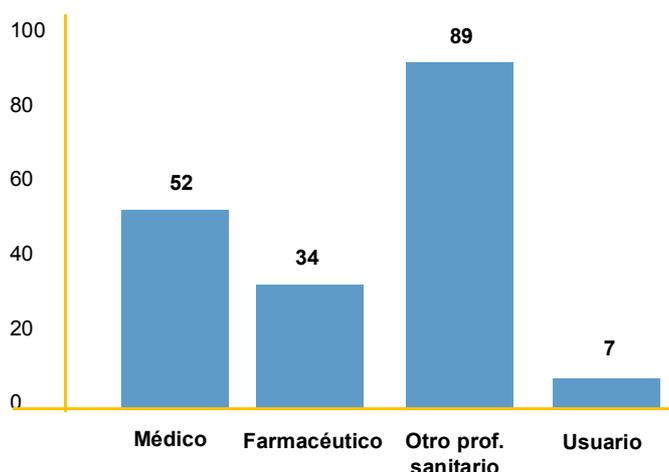


## TIPOS DE NOTIFICADORES

En años anteriores, los médicos constituyeron la profesión sanitaria con mayor número de notificadores. Sin embargo este año, han sido los enfermeros los que han comunicado el mayor número de notificaciones. Esto se debe a las notificaciones procedentes del estudio realizado con la vacuna de la gripe, en el que son los enfermeros, los profesionales que han realizado la recogida y comunicación de las reacciones adversas.

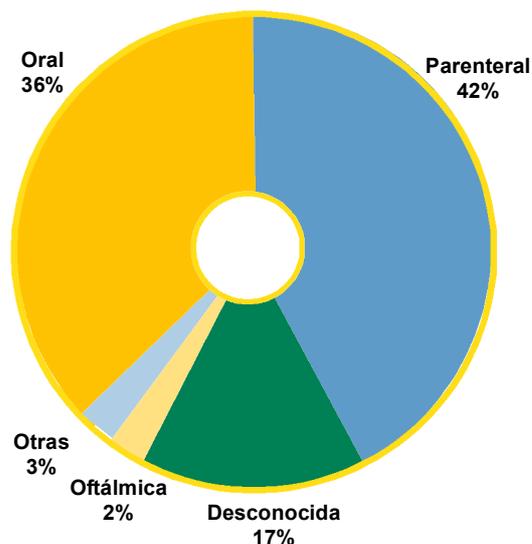
Se han contabilizado 180 notificadores: 52 médicos, 34 farmacéuticos y 89 profesionales sanitarios excluyendo los grupos anteriores, y siendo en su mayor parte enfermeros. De todos ellos, 7 lo hacen por primera vez, lo que indica que se siguen incorporando nuevos colaboradores al Programa de Notificación Espontánea de reacciones adversas. En el año 2012, los ciudadanos/pacientes se incorporaron como nuevos notificadores sin necesidad de confirmación médica para la evaluación y codificación de las sospechas de reacciones adversas en FEDRA. Este año se han recibido en nuestro centro 5 notificaciones procedentes de ciudadanos.

El número de notificadores supera en 16 al número de notificaciones, esto se debe a que existen notificaciones que han sido comunicadas por más de un notificador.



### VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS SOSPECHOSOS

La mayor parte de los fármacos sospechosos se han administrado por vía parenteral (intramuscular, intravenosa y subcutánea) con un porcentaje del 41.74%. La administración oral se ha empleado en un porcentaje del 36.08%, quedando muy por encima de otras vías como, la oftálmica con un 1.54%, la uretral con un 1.03% y la transdérmica, ótica e inhalatoria con un 0.51% respectivamente. En el 17,52% de los casos la vía de administración del fármaco es desconocida.



### MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS CLASIFICADOS POR GRUPO ANATÓMICO TERAPÉUTICO

Se trata de la clasificación más amplia, que se encuentra recogida en el Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC, y que estructura los fármacos por aparatos y sistemas. Se incluyen los medicamentos sospechosos de producir los efectos adversos tanto de forma individual como por interacción. Pertenecen en el casi 70% de los casos a los siguientes grupos:

- J:** Antiinfecciosos para uso sistémico (antibióticos, antirretrovirales y vacunas): 45,9%
- L:** Agentes Antineoplásicos e Inmunomoduladores (citostáticos, antimetabolitos, inmunosupresores): 12,6%
- N:** Sistema Nervioso (principalmente analgésicos, psicoanalépticos y antiepilépticos): 10,6%

Otros grupos de medicamentos que se han notificado con una elevada frecuencia son:

- G:** Sistema genitourinario y hormonas sexuales: 9,6%
- M:** Agentes del sistema musculoesquelético (principalmente antiinflamatorios): 5,05%
- C:** Sistema cardiovascular (principalmente antihipertensivos, diuréticos y hipolipemiantes): 5,05%

### DISTRIBUCIÓN DE LAS RAM POR SEXO Y EDAD

De las sospechas de RAM notificadas al centro de La Rioja durante el año 2016, el 46,95% afecta a mujeres y el 50% a hombres, datos muy similares a los de años anteriores. En 5 notificaciones se desconoce el sexo del paciente afectado y corresponden a notificaciones procedentes de la industria. La distribución según el grupo de edad y el sexo del paciente es la que figura a continuación:

Grupo de edad (años)	Hombres	%	Mujeres	%
Desconocida	2	1.26	1	0.63
0-10	13	8.17	11	6.92
11-20	1	0.63	4	2.52
21-30	2	1.26	1	0.63
31-40	4	2.52	8	5.03
41-50	5	3.14	11	6.92
51-60	11	6.92	10	6.29
61-70	10	6.29	12	7.55
>70	34	21.38	19	11.94
<b>TOTAL</b>	<b>82</b>	<b>51.57</b>	<b>77</b>	<b>48.43</b>

En la tabla anterior no están incluidos los cinco pacientes en los que no se ha indicado el sexo y corresponde a un adulto, a un anciano de 86 años y a un niño de 7 años. De los otros 2 pacientes se desconoce la edad o grupo de edad.

Del estudio de los datos referidos a la edad de los pacientes se desprende que la mitad (47,16%) de las reacciones se presentan en mayores de 60 años, lo que puede deberse a que en este grupo de edad se incluyen personas polimedradas con diferentes patologías crónicas, más susceptibles a las reacciones adversas de los medicamentos. Este porcentaje es similar al de años anteriores ya que suele ser el 40-50% de las notificaciones.

#### DISTRIBUCIÓN DE LAS RAM NOTIFICADAS SEGÚN EL ÓRGANO AFECTADO (System Organ Class, según el diccionario MedDRA)

Órgano	Nº RAM	%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	97	24.13%
Trastornos del sistema nervioso	75	18.66%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	36	8.95%
Trastornos gastrointestinales	35	8.71%
Trastornos cardiacos	24	5.97%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	24	5.97%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	21	5.22%
Trastornos psiquiátricos	17	4.23%
Trastornos oculares	10	2.49%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	10	2.49%
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	9	2.24%
Infecciones e infestaciones	8	1.99%
Exploraciones complementarias	7	1.74%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	7	1.74%
Trastornos del sistema inmunológico	6	1.49%
Trastornos vasculares	5	1.24%
Trastornos hepatobiliares	4	0.99%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	3	0.75%
Trastornos renales y urinarios	2	0.5%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	1	0.25%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1	0.25%
<b>Total</b>	<b>402</b>	<b>100%</b>

Más de la mitad (51,74%) de las RAMs notificadas están relacionadas con:

- ✓ Trastornos generales y del lugar de administración (malestar, astenia, edema)
- ✓ Trastornos del sistema nervioso (mareo, cefalea)
- ✓ Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (prurito, erupciones eritematosas o urticaria)

### TRATAMIENTO DE LAS RAM

En el 82,32% de las notificaciones no se ha indicado si el paciente ha precisado o no tratamiento. Este dato es ligeramente superior al de los tres últimos años, en los que dicho porcentaje estaba comprendido entre el 70-78%. En el 11.58% el tratamiento ha sido farmacológico. El resto de tratamientos necesarios para las RAM figuran en la tabla.

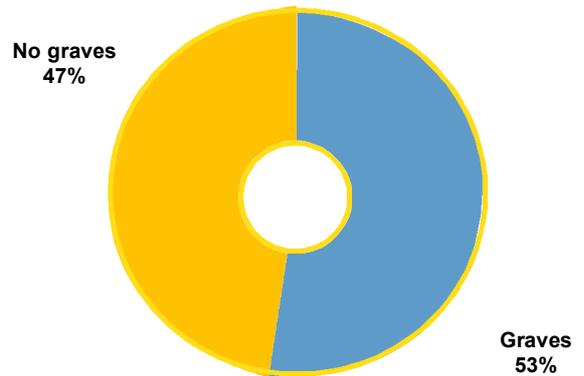
Tratamiento	Nº Notificaciones	Porcentaje
Desconocido	135	82.32%
Farmacológico	19	11.58%
No preciso tratamiento	6	3.66%
Quirúrgico	2	1.22%
Medidas higiénico-dietéticas	2	1.22%
<b>Total</b>	<b>164</b>	<b>100%</b>

### DESENLACE DE LAS RAM

Los datos reflejan que la mayoría (66.46%) de las reacciones adversas comunicadas al Centro Autonómico se resuelven sin secuelas. Un 17.07% figuran como desenlace desconocido pues el notificador no lo indica. En 2 casos el desenlace de la reacción adversa ha sido mortal. Un 8.54% de los casos se encuentra en recuperación frente a un 6.10% que no se encuentra recuperado en el momento de la notificación.

Desenlace	Nº RAM	Porcentaje
Recuperado sin secuelas	109	66.46%
Desconocido	28	17.07%
En recuperación	14	8.54%
No recuperado	10	6.10%
Mortal	2	1.22%
Recuperado con secuelas	1	0.61%
<b>TOTAL</b>	<b>164</b>	<b>100%</b>

### REACCIONES ADVERSAS GRAVES Y FÁRMACOS SOSPECHOSOS



De acuerdo con los criterios de gravedad de la Unión Europea (UE) se distinguen sólo dos categorías de reacciones adversas: "Grave" y "No grave".

La definición de "Reacción adversa grave" figura en el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, como cualquier reacción adversa que:

- ✓ Ocasione la muerte.
- ✓ Pueda poner en peligro la vida.
- ✓ Exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente.
- ✓ Ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente.
- ✓ Constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento.

A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores. Así mismo, a efectos de su notificación se tratarán como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

Durante el año 2016 más de la mitad de las reacciones adversas notificadas han sido codificadas como "graves" (n=213) y el resto como "no graves" (n=189). A continuación se relacionan los medica-

mentos sospechosos implicados en los casos que incluyen al menos una reacción adversa "grave", siguiendo la clasificación del anterior Real Decreto.

Principio activo	RAM
UROREC	Taquiarritmia, fibrilación auricular, palpitaciones, astenia, arritmia, disnea.
LOXIFAN	Fractura de mano, taquicardia, caída, fractura por compresión de la columna vertebral, fractura de fémur, nerviosismo, fatiga, alteración de equilibrio.
ENBREL	Molestia en la zona de inyección, espondilitis anquilosante, molestia, respuesta terapéutica disminuida, fatiga, dolor de espalda.
VESICARE	
TAMSULOSINA	Mareo. Hiperhidrosis, palidez, síncope, fibrilación auricular, vómitos
GILENYA	Diplopía, disartria, dismetría, disfagia, mareo, alteración de la marcha, nistagmus, hipoestesia, trastorno del habla, recidiva de esclerosis múltiple, alteración del equilibrio, ictus isquémico, disfunción motora, pérdida de sensibilidad, daño cerebral, estenosis de la arteria vertebral.
PROBIC	Astenia, extrasístoles, peso disminuido, apetito disminuido.
ELIQUIS	
AMIODARONA	
ATORVASTATINA	Piedra en el conducto biliar, transaminasas elevadas
HICROCLOROTIAZIDA	
NISTATINA	
PROLIA	Hematoma palpebral
FORXIGA	Fatiga, pérdida de conciencia por hipoglucemia
CASODEX	Dolor de mama, ginecomastia
TAMSULOSINA	Fibrilación auricular, extrasístoles.
LYRICA	Alteración del equilibrio, pérdida de consciencia
HARVONI	Tratamiento fallido, fármaco ineficaz, hepatitis C
VELCADE	
DEXAMETASONA	
VINCRISTINA	
DOXORUBICINA	Respuesta terapéutica disminuida, mieloma de células plasmáticas.
OMNIC OCAS	
WIBICAL	Síncope, torsade de pointes, bradicardia, bloqueo auriculoventricular completo, arritmia.
ROACTEMRA	Vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva, fatiga, peso disminuido, lesión en la piel, vasculitis por hipersensibilidad, proteinuria, cambio de color de la piel, hiperuricemia, respuesta terapéutica disminuida.
INVANZ	Alucinaciones mixtas, delirium tremens.
SILODYX	
BALZAK	Extrasístoles ventriculares, síncope, extrasístoles supraventriculares

*(Sigue tabla pag. anterior)*

TECFIDERA	Isquemia cerebral, lesión del sistema nervioso central, afasia, síntoma neurológico, úlcera en la zona del estoma, dolor abdominal, distensión abdominal, inflamación gastrointestinal, enfermedad recurrente, diarrea, disartria, torpeza, molestia abdominal
SEBRANE	Bloqueo auriculoventricular de primer y segundo grado.
DETRUSITOL	Aleteo ventricular.
AUBAGIO	Lesión traumática hepatocelular
ACIDO VALPROICO	Agitación, alteración de la marcha, desorientación, náuseas, agresión, lenguaje lento, encefalopatía hiperamoniémica, vómitos, somnolencia
VELCADE MELFALAN PREDNISONA	Neuropatía sensitomotora periférica
SIMPONI	Fármaco ineficaz
SOVALDI RIBAVIRINA	Hepatitis C, respuesta terapéutica disminuida
IBUPROFENO NOLOTIL AMOXICILINA	Urticaria, disnea, hinchazón de cara, shock anafiláctico.
FORSTEO	Anemia
INZITAN	Reacción anafiláctica, inflamación nasal, prurito, tos, eritema
VAXIGRIP	Vómitos, diarrea hemorrágica, epilepsia
PRADAXA	Pancreatitis
GENOXAL RITUXIMAB FLURADABINA	Infección por citomegalovirus, hiperglucemia
ROCURONIO BROMURO	Hipersensibilidad a fármaco
AUGMENTINE	Dificultad respiratoria, macroglosia, prurito, glositis, hinchazón labial, hipersensibilidad
COMBIGAN	Apnea infantil, bradicardia
HUMIRA METOTREXATO	Anemia, isquemia cerebral, velocidad de sedimentación eritrocitaria elevada, leucocitosis, peso disminuido, abasia, neuropatía axonal motora aguda, proteína C reactiva elevada, poliarteritis nudosa
BEXSERO	Monoplejía, dolor en la extremidad, pirexia, llanto, convulsión febril, hipertonía, mirada fija, dolor, parálisis de la mirada, trastorno de la regulación de la temperatura, movimientos tónico-clónicos, comportamiento de evitación social, infección vírica, vómitos, somnolencia, pérdida de consciencia, mareo, estado de ánimo deprimido, malestar general, trastorno general, caída, insensible a estímulos, síncope.
SIMBRINZA	Presión arterial disminuida
ELIQUIS	Hemorragia intracraneal, ictus hemorrágico

*(Sigue tabla pag. anterior)*

PROMIXIN	Hipertransaminasemia
ADALAT	Muerte, problema de uso del producto
MYFORTIC PROGRAF BONVIVA	Hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia
CIPROFLOXACINO	Tendinitis
ADOLONTA	Cefalea, estreñimiento, mareo, depresión respiratoria, parálisis facial, somnolencia
ETORICOCOXIB	Síndrome coronario agudo
SINTROM	Accidente cerebrovascular, hemorragia cerebral
FENITOINA	Déficit de folato, déficit de vitamina D
ACIDO ZOLENDRÓNICO	Pirexia
VFEND	Visión borrosa, cianópsia
TECNECIO	Rigidez musculoesquelética, parálisis, hipofagia, nivel de consciencia disminuido, estupor
LAMOTRIGINA	Erupción generalizada, pirexia, hipertransaminasemia

## 2. NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD DE LA AEMPS. DICIEMBRE 2016-JULIO 2017

### ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B Y RECURRENCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

Esta revisión se inició por la aparición de casos de reactivación de hepatitis B recibidos por notificación espontánea y publicados en la literatura, así como por los resultados de un estudio sobre recurrencia de carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes tratados con antivirales de acción directa (AAD) para la hepatitis C.

Los datos disponibles muestran que la reactivación del VHB puede ocurrir en el contexto de cualquier tratamiento con AAD si el paciente está coinfectado con el VHB y VHC.

En cuanto al carcinoma hepatocelular, el estudio sugiere una incidencia de recurrencias tempranas de CHC más elevada de lo esperable en pacientes con hepatitis C crónica previamente diagnosticados y tratados de un CHC, sin evidencias ecográfi-

cas de presencia de tumor, y que recibieron posteriormente tratamiento antiviral.

Tras la revisión de la información disponible, la AEMPS recomienda:

- ✓ Realizar serología frente a VHB antes del inicio del tratamiento con AAD en todos los pacientes candidatos a este tratamiento, así como en los actualmente en tratamiento. El seguimiento y tratamiento de los pacientes coinfectados con VHB y VHC deberá realizarse según las guías de práctica clínica actuales.
- ✓ Los pacientes sin carcinoma hepatocelular previo, con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis, con respuesta viral sostenida tras tratamiento antiviral, deben continuar siendo monitorizados ecográficamente cada 6 meses para vigilar la aparición de carcinoma hepatocelular, de acuerdo a las guías de práctica clínica.
- ✓ Como medida de precaución, en los pacientes infectados por VHC con carcinoma hepatocelular que hayan alcanzado respuesta radiológica completa y sean candidatos a tratamiento anti-

viral para conseguir la erradicación del VHC, debe considerarse individualmente el beneficio frente a los riesgos potenciales, teniendo en cuenta la situación clínica del paciente.

## CANAGLIFOZINA Y RIESGO DE AMPUTACIÓN NO TRAUMÁTICA EN MIEMBROS INFERIORES

La canagliflozina es un antidiabético oral, perteneciente al grupo de los inhibidores reversibles del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2). En mayo de 2016 se inició una revisión, con el objetivo de evaluar el incremento de riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores asociado al uso de este medicamento y posteriormente, se incluyó en esta revisión al resto de principios activos pertenecientes al grupo de los SGLT-2 (dapagliflozina y empagliflozina) para valorar la posibilidad de que pudiese tratarse de un efecto de clase.

Una vez finalizada la evaluación, se confirma que el tratamiento con canagliflozina podría incrementar el riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores (fundamentalmente los dedos de los pies) en pacientes diabéticos. Actualmente no puede descartarse que dapagliflozina y empagliflozina también puedan asociarse a un incremento de este riesgo, ya que no ha podido excluirse la posibilidad de que pueda tratarse de un efecto de clase.

En base a estas conclusiones y mientras se obtiene información adicional de otros estudios actualmente en curso con los SGLT-2, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios:

- ✓ Deberá considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con canagliflozina en aquellos pacientes que desarrollen complicaciones importantes en los pies.
- ✓ Se deberá realizar una adecuada monitorización de los pacientes en tratamiento con cualquier SGLT-2 que presenten, entre otros, factores de riesgo para amputación, e insistirles en la importancia de un adecuado cuidado preventivo del pie diabético.

## RIESGO DE FORMACIÓN DE DEPÓSITOS CEREBRALES ASOCIADO A LA ADMINISTRACIÓN DE AGENTES DE CONTRASTE CON GADOLINIO

Ha finalizado la revisión acerca de la acumulación de gadolinio en ciertas áreas cerebrales tras exposición a contrastes que contienen este metal. Estos contrastes, pueden clasificarse en dos grandes grupos: lineales (ácido gadobénico\*, gadodiamida\*, ácido gadopentético, gadoversetamida y ácido gadoxético\*) y macrocíclicos (gadobutrol\*, ácido gadotérico\* y gadoteridol\*).

Durante la evaluación realizada se ha puesto de manifiesto que estos agentes de contraste, puede provocar la aparición de depósitos cerebrales de gadolinio, los agentes lineales liberan gadolinio en mayor medida que los macrocíclicos y que aunque no se han identificado daños en los pacientes asociados a estos depósitos cerebrales, el depósito de gadolinio en otros órganos y tejidos se ha asociado con efectos secundarios poco frecuentes (formación de placas cutáneas o desarrollo de fibrosis sistémica nefrogénica).

Las conclusiones tras la revisión han sido las siguientes:

- ✓ El beneficio de la administración intravenosa de los siguientes agentes lineales no supera a sus riesgos: gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida y se recomienda su suspensión de comercialización.
- ✓ El balance beneficio-riesgo de los agentes de contraste lineales indicados a continuación, se considera favorable y se recomienda que se utilicen a la menor dosis posible y en caso de que otras pruebas diagnósticas no se consideren adecuadas.
  - Ácido gadobénico y ácido gadoxético: por tratarse de productos con especificidad hepática que cumplen con una importante necesidad diagnóstica en pacientes con lesiones en hígado poco vascularizadas.
  - Ácido gadopentético de administración intraarticular: por presentar una concentración de gadolinio muy baja, alrededor de 200 veces inferior a la de los productos intravenosos.
- ✓ El balance beneficio-riesgo de los agentes macrocíclicos se considera favorable, siempre y cuando se utilicen a la menor dosis posible y



cuando otras pruebas diagnósticas no se consideren adecuadas.

*\*Comercializados en España*

### **FLUTAMIDA: CASOS GRAVES DE HEPATOTOXICIDAD ASOCIADOS AL USO FUERA DE LAS CONDICIONES AUTORIZADAS**

Se ha evaluado el uso fuera de indicación de los medicamentos que contienen flutamida para el tratamiento de la alopecia androgenética en mujeres tras haber identificado casos graves de daño hepático en mujeres que habían recibido flutamida para indicaciones no autorizadas.

Los medicamentos que contienen flutamida, están autorizados en combinación con los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, para el tratamiento del carcinoma metastásico de próstata.

Las principales conclusiones de la evaluación son las siguientes:

- ✓ A pesar de que la única indicación autorizada para flutamida es el carcinoma de próstata, se ha constatado que existe un uso fuera de indicación en mujeres para tratar cuadros de hirsutismo y alopecia androgenética, así como casos de acné y seborrea.
- ✓ La mayoría de los casos de daño hepático asociados a la administración de flutamida se describen en pacientes varones con cáncer prostático, sin embargo se han identificado casos en mujeres.
- ✓ Entre las alteraciones hepáticas notificadas en estas mujeres, se encuentran casos muy graves que llegaron a requerir trasplante hepático e incluso ocasionaron la muerte de la paciente.
- ✓ Si bien el daño hepático es un riesgo conocido para flutamida y está recogido en la ficha técnica y prospecto de los medicamentos autorizados con este principio activo a dosis de 250 mg/ 8 h, los casos procedentes de la notificación espontánea indican que también existe riesgo de lesión hepática grave a dosis más bajas utilizadas en mujeres para indicaciones no autorizadas.

**La AEMPS recuerda que la única indicación autorizada para flutamida es el carcinoma de próstata y que no debe utilizarse en mujeres para el**

***tratamiento de patologías como la seborrea, hirsutismo, acné y alopecia androgenética.***

### **FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN: LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DISPONIBLE NO PERMITE ESTABLECER DIFERENCIAS EN EL DESARROLLO DE INHIBIDORES SEGÚN EL TIPO DE MEDICAMENTO**

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII (FVIII) de la coagulación es una complicación conocida del tratamiento de los pacientes con hemofilia A con el tratamiento de sustitución. La formación de estos inhibidores provoca una pérdida sobre el control de los episodios hemorrágicos del paciente.

Se ha revisado el riesgo de desarrollo de inhibidores tras la administración de medicamentos con FVIII de la coagulación en pacientes con hemofilia A no tratados previamente con estos productos, tras conocer las conclusiones del estudio SIPPET que indicaba que los inhibidores se desarrollan más frecuentemente en pacientes que reciben FVIII recombinante que en aquellos que reciben FVIII derivado del plasma.

Debido a las diferencias existentes entre los productos individuales incluidos dentro de cada una de los dos tipos de FVIII (derivado del plasma o recombinante), se considera que la evaluación del riesgo de desarrollo de inhibidores debería realizarse para cada uno de los medicamentos en lugar de a nivel del tipo de medicamento.

Se recomienda actualizar la información de la ficha técnica y prospecto de los medicamentos compuestos por el FVIII de la coagulación. El desarrollo de inhibidores será incluido, como reacción adversa de aparición muy frecuente entre los pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con este tipo de productos, y con frecuencia de aparición poco frecuente en pacientes tratados previamente. Además, se especificará que el riesgo de sangrado es menor con niveles bajos de estos inhibidores que con niveles elevados.

***No existe evidencia científica clara y consistente que permita establecer diferencias en el riesgo de desarrollo de inhibidores entre los dos tipos de medicamentos que contienen FVIII.***

### ▼UPTRAVI (SELEXIPAG): CONTRAINDICADO EL USO CONCOMITANTE CON INHIBIDORES POTENTES DE CITOCROMO P450 2C8 (CYP2C8)

Selexipag es un medicamento indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos en clase funcional II-III de la OMS. Tanto selexipag como su metabolito activo, que es aproximadamente 37 veces más potente, son agonistas del receptor de la prostaciclina (IP).

En un estudio, el número y la intensidad de las reacciones adversas notificadas tras la administración concomitante de selexipag y gemfibrozilo (un inhibidor potente del CYP2C8) fueron superiores a las notificadas tras la administración únicamente de selexipag. Este hecho resulta consistente con el aumento en la exposición al metabolito activo, el principal contribuyente de los efectos farmacodinámicos de selexipag.

No se ha estudiado el efecto de los inhibidores moderados del CYP2C8 sobre la exposición a selexipag y su metabolito activo, pero se debe considerar un ajuste de la dosis de selexipag cuando se administran concomitantemente.

En cuanto al uso junto con inductores del CYP2C8, se observó que no afecta a la exposición de selexipag, pero reduce a la mitad la exposición al metabolito. Por lo tanto, puede ser necesario ajustar la dosis.

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios:

- ✓ Se contraindica el uso concomitante de selexipag con inhibidores potentes del CYP2C8, ya que los datos indican que puede aumentar 11 veces la exposición al metabolito activo de selexipag, incrementando el riesgo de reacciones adversas.
- ✓ Se debe considerar un ajuste de la dosis de selexipag cuando se administra junto con un inhibidor moderado del CYP2C8 o se suspende la administración de este último.

### METILPREDNISOLONA INYECTABLE CON LACTOSA DE ORIGEN BOVINO COMO EXCIPIENTE (SOLU-MODERÍN® 40 MG): NO ADMINISTRAR A PACIENTES ALÉRGICOS A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

Ha finalizado la revisión del uso de medicamentos

de administración parenteral con metilprednisolona, que contienen lactosa de origen bovino como excipiente, para el tratamiento de procesos alérgicos agudos.

*En España solo se encuentra comercializado un medicamento con estas características, Solu-Moderín, y únicamente en su presentación inyectable de 40 mg/vial.*

La evaluación se inició tras haberse notificado varios casos de reacciones alérgicas (la mayor parte de ellas graves) en pacientes a los que se les había administrado como tratamiento de una reacción alérgica aguda. Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- En pacientes con antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca existe el riesgo de aparición de reacciones alérgicas graves (incluyendo reacción anafiláctica) tras la administración, intramuscular o intravenosa de Solu-Moderín 40 mg. Ello es debido a la potencial presencia de trazas de proteínas de la leche de vaca en la lactosa de origen bovino empleada como excipiente.
- Este hecho tiene especial relevancia ya que puede ser difícil determinar si los síntomas que el paciente está sufriendo se deben a una nueva reacción alérgica causada por el medicamento o son debidos a un empeoramiento de la condición alérgica original que condujo a su administración. Esta circunstancia puede incluso conducir a que se administren dosis adicionales de metilprednisolona con lactosa, lo cual empeoraría aún más el estado clínico del paciente.

Por ello la AEMPS informa:

- ✓ En pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca pueden aparecer reacciones alérgicas graves tras la administración parenteral de preparados de metilprednisolona que contienen lactosa de origen bovino (en España: Solu-Moderín 40 mg) para el tratamiento de cuadros alérgicos agudos.
- ✓ Se van a reformular todos los medicamentos implicados (en España: Solu-Moderín 40 mg) para eliminar la lactosa.
- ✓ Mientras no se disponga de las nuevas formulaciones, no debe administrarse Solu-Moderín 40 mg en pacientes con antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca.

## SE RECOMIENDA NO INICIAR NUEVOS TRATAMIENTOS CON ▼MONOFERRO® (HIERRO-ISOMALTÓSIDO) DEBIDO AL RIESGO DE REACCIONES GRAVES DE HIPERSENSIBILIDAD

La administración de medicamentos con hierro para administración intravenosa puede asociarse a la aparición de reacciones de hipersensibilidad. En España se encuentran comercializados los siguientes preparados de hierro para administración intravenosa: con hierro-carboximaltosa (Ferinject®); con hierro-dextrano (Cosmofer®); con hierro-isomaltósido (Monoferro®); con hierro-sacarosa (Feriv®, Venofer®).

Recientemente el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) ha recibido un número elevado de notificaciones de sospechas de reacciones graves de hipersensibilidad asociadas a la admi-

nistración de hierro-isomaltósido (Monoferro®). Teniendo en cuenta el número de notificaciones en la base de datos del SEFV de reacciones anafilácticas graves o de situaciones clínicas graves relacionadas con anafilaxia / shock anafiláctico, relacionadas con la administración de hierro-isomaltósido (Monoferro®) y con la estimación del número de pacientes expuestos en base a las cifras de ventas del producto, la tasa de notificación de reacciones graves de hipersensibilidad (casos notificados en relación a los pacientes tratados) es bastante más elevada que la estimada para otros preparados de hierro de administración intravenosa.

Actualmente se están analizando pormenorizadamente todos los datos disponibles, y como medida de precaución la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que no inicien ningún nuevo tratamiento con hierro-isomaltósido (Monoferro®).

*Se puede ampliar la información de todas las notas informativas en la página web de la AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm>*

### REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS QUE DEBEN SER NOTIFICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA

Todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de las que se tenga conocimiento durante su práctica clínica habitual y en especial:

- ✓ Reacciones adversas ocasionadas por medicamentos con principios activos autorizados en los últimos cinco años.
- ✓ Reacciones adversas graves, es decir, que ocasionen la muerte o pongan en peligro la vida, exijan la hospitalización o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionen una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento, así como las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.
- ✓ Reacciones adversas inesperadas cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la ficha técnica.

Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se dirigirán a:

**CENTRO AUTONÓMICO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA RIOJA**  
C/ Obispo Lepe, 6. Edificio CARPA (Centro de Alta Resolución San Millán) 26071 LOGROÑO  
Tel.: 941 29 99 29. Fax: 941 29 61 34  
e-mail: [farmacovigilancia@riojasalud.es](mailto:farmacovigilancia@riojasalud.es)  
NOTIFICACIÓN VIA WEB: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)