

Índice

1. Cuadros neuropsiquiátricos con aciclovir y valaciclovir
2. Edema agudo de pulmón no cardiogénico en el postoperatorio
3. Medicamentos que contienen etanol y síntomas de intoxicación etílica
4. ¿Farmacovigilancia en las redes sociales?
5. Noticias sobre seguridad de medicamentos

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva.
Carmen Ibáñez Ruiz

Cuadros neuropsiquiátricos con aciclovir y valaciclovir

1

Recientemente nuestro Centro ha recibido dos casos de neurotoxicidad por aciclovir y dos por valaciclovir, recogidos en dos artículos publicados en la revista Nefrología^{1,2}, en pacientes sometidos a hemodiálisis. En dos pacientes la dosis se había ajustado según la función renal, en el tercer caso el paciente, por error, tomó más dosis de la prescrita y el cuarto paciente recibió una dosis que no se correspondía con su función renal. Todos evolucionaron favorablemente en pocos días al retirar el medicamento o al disminuir la dosis.

Los autores de ambos artículos recuerdan que estos cuadros están descritos en las fichas técnicas de ambos medicamentos y que son reacciones adversas que se han referenciado repetidamente en esa revista y en otras revistas biomédicas.

Los pacientes de estos artículos presentaron reacciones psicóticas, disartria, alucinaciones, alteración del nivel de conciencia, ataxia, afasia y descoordinación motora. Pero las manifestaciones que se han descrito incluyen también cuadros de agitación, encefalopatía y coma.

En el último artículo se dice que los niveles de aciclovir no son un buen predictor de la aparición de las reacciones neuropsiquiátricas. Efectivamente, en un estudio³ realizado a partir de las muestras enviadas para medir niveles de aciclovir, se compararon las muestras procedentes de pacientes que habían presentado manifestaciones neuropsiquiátricas con muestras de pacientes que no tenían ese tipo de alteraciones. El mejor predictor de la aparición de neurotoxicidad fue la concentración del metabolito 9-carboximethoximetilguanina del

aciclovir, con una sensibilidad del 91%, una especificidad del 93% y un valor de corte de 10,8 micromol/L. La dosis de aciclovir, su concentración, la concentración de creatinina y el aclaramiento de creatinina también eran predictores de la neurotoxicidad pero más débiles.

En la literatura también están descritos cuadros de neurotoxicidad en pacientes con función renal normal y en pacientes con insuficiencia renal secundaria a aciclovir.

En la base de Farmacovigilancia Española de Reacciones Adversas FEDRA, en el 30% de las notificaciones espontáneas en las que figura como medicamento sospechoso aciclovir o valaciclovir se recogen alteraciones del sistema nervioso o alteraciones psiquiátricas, siendo los cuadros de confusión y desorientación los más frecuentemente notificados, seguidos de las cefaleas, de las alucinaciones, las alteraciones del nivel de conciencia y las encefalopatías.

El aciclovir se elimina inalterado principalmente por la orina, por secreción tubular renal.

- Las dosis de aciclovir y de valaciclovir se deben ajustar en función del aclaramiento de creatinina, siguiendo las instrucciones de las fichas técnicas.
- En pacientes ancianos, en pacientes con disfunción renal y en los que reciben dosis altas, la ingesta de líquidos debe ser vigilada y suficiente para disminuir el riesgo de nefrotoxicidad ya que se ha descrito la precipitación de cristales de aciclovir en los túbulos renales.
- La función renal debe ser monitorizada si se administra con medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos, compuestos organoplatinados, medios de contraste

yodados, metotrexato, pentamidina, foscarnet, ciclosporina y tacrolimus.

Es importante seguir notificando al Centro cualquier sospecha de reacción adversa grave con estos medicamentos, aportando la información de la función renal y de los medicamentos utilizados concomitantemente, para poder seguir evaluando la seguridad de estos medicamentos en las condiciones de uso de la práctica clínica habitual.

Bibliografía

1. Ruiz-Roso G, Gomis A, Fernández-Lucas M, Díaz-Domínguez M, José L. Teruel-Briones JL, Quereda C. Neurotoxicidad por aciclovir-valaciclovir en enfermos con insuficiencia renal. *Nefrología* 2012;32(1):114-115.
2. Quiñones Ortiz L, Suárez Laurés A, Pobes Martínez A, de la Torre M, Torres Lacalle A, Forascepi Roza R. Alerta ante medicación inesperada en hemodiálisis. *Nefrología* 2011;31:611-2.
3. Helldén A, Odar-Cederlöf I, Diener P, Barkholt L, Medin C, Svensson JO, Säwe J, Ståhle L. High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1135-41.

Edema agudo de pulmón no cardiogénico en el postoperatorio

2

En el Centro se ha recibido una notificación que se refiere a un paciente varón, en la 7ª década de la vida, con factores de riesgo cardiovascular y fumador, sometido a un bypass. A los pocos minutos de administrarse sugammadex para revertir el bloqueo neuromuscular comenzó a toser, presentó una disminución de la saturación, distress respiratorio y expectoración asalmonada. Se diagnosticó edema agudo de pulmón y fue tratado con ventilación mecánica no invasiva y diuréticos, recuperándose en menos de 20 horas, con una radiografía de tórax realizada a las 24 horas que no mostraba alteraciones.

El edema agudo de pulmón puede ser cardiogénico y no cardiogénico. En ausencia de una función ventricular izquierda alterada, dato que no se proporciona en este paciente, se plantea el juicio clínico de un edema agudo pulmonar no cardiogénico en un postoperatorio. En ese contexto las posibles causas alternativas serían:

- Un edema agudo de pulmón postobstructivo, que fue descrito hace más de treinta años¹ inicialmente sobre todo en niños. Comienza habitualmente con esfuerzos inspiratorios, con obstrucción de la vía aérea alta al despertar de la anestesia general, comúnmente vinculada a laringospasmo o a mordedura del tubo endotraqueal, sumado a importantes esfuerzos ventilatorios, aparece el típico edema agudo de pulmón, con un cuadro clínico muy florido, siendo característica la evolución hacia la mejoría de forma rápida. Según algunos autores, su aparente incidencia aumentada podría vincularse al despertar "explosivo"

en algunos casos². En el caso que se comenta se recogía expresamente que no había presentado broncoespasmo.

- Un edema agudo de pulmón por sobrecarga circulatoria, con una incidencia estimada de entre 3 a 7% según los estudios. En un estudio antes-después, la incidencia disminuyó aplicando una monitorización estrecha en el postoperatorio de la presión venosa central y un algoritmo de decisión que implicaba a los médicos y al personal de enfermería, considerando que el valor de +5 cm H₂O de presión fue efectivo, en pacientes con cirugía mayor abdominal oncológica³. En el caso que se nos notificó no constaba esta información.
- Edema Agudo de pulmón por medicamentos: Son numerosos los medicamentos con los que se ha descrito este cuadro, en dosis terapéuticas y en dosis supratrapéuticas, y los opiáceos, incluida la naloxona, son los más referenciados⁴. No constaba la medicación administrada en el pre e intraoperatorio.
- Otras causas: La aspiración del contenido ácido del estómago sería la más probable dentro de estas otras posibles causas alternativas⁵.

El notificador comunicó el caso al laboratorio titular de autorización de comercialización de Bridion® (sugammadex) y éste al Sistema Español de Farmacovigilancia, porque había una secuencia temporal razonable, aunque esta reacción adversa no aparece recogida en la ficha técnica de este medicamento (ficha técnica de Bridion).

El sugammadex es un azúcar, una ciclodextrina (degradación del almidón) modificada que forma complejos 1:1 con el rocuronio y el vecuronio, disminuyendo la concentración libre de estos medicamentos y acelerando la reversión del bloqueo neuromuscular. Fue autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos en julio de 2008 para revertir el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio. No revierte el bloqueo neuromuscular de succinilcolina o de los benzilisquinólicos y no estimula el sistema nervioso colinérgico, por lo que no es necesario administrar medicamentos antimuscarínicos. Las reacciones adversas de hipersensibilidad están recogidas en la ficha técnica tanto en precauciones como en el apartado 4.8 de reacciones adversas, ya que se detectaron y cuantificaron durante los ensayos clínicos y la información está revisada en 2010 según se han ido notificando casos, habiéndose notificado desde reacciones cutáneas aisladas a reacciones sistémicas graves (esto es, anafilaxia y shock anafiláctico).

Además, durante un ensayo clínico en pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares, se notificaron dos casos de broncoespasmo como reacción adversa posiblemente relacionada con el sugammadex y no se puede descartar completamente la existencia de una relación causal, por lo que en la ficha técnica se recoge que se debe estar atento a la posible aparición de broncoespasmo.

En Madrid hemos recibido 10

notificaciones de sospechas de RAM con este medicamento nuevo, son el 45% de todas las notificaciones espontáneas españolas. Todas las ha enviado el laboratorio titular de la autorización de su comercialización, casi la mitad son del órgano respiratorio, predominando los cuadros obstructivos, en concreto el broncoespasmo, aunque también hay casos notificados de laringoespasmo, en niños. El edema agudo de pulmón fue el primer caso notificado en Madrid y el segundo en España. En el otro caso de

edema agudo notificado en nuestro país tampoco se recoge una obstrucción asociada.

Parece que está funcionando bien la vigilancia de este nuevo medicamento en la Comunidad de Madrid, por lo que animamos a los compañeros de anestesia y al personal de enfermería de las unidades de reanimación que sigan comunicando cualquier sospecha de reacción adversa con medicamentos nuevos y por supuesto las graves con cualquier otro medicamento.

Bibliografía

1. Lorch DG, Sahn SA. Post-extubation pulmonary edema following anesthesia induced by upper airway obstruction. Are certain patients at increased risk? *Chest* 1986;90:802-805
2. Barreiro G. Edema agudo de pulmón postobstructivo en anestesia. *Anest Analg Reanim* 2001;17 (2).
3. Veerle Boecxstaens, Anne-Marie Deleyn, Marguerite Stas, Ivo De Wever. Prevention of Postoperative Pulmonary Edema on the Ward by Application of a Central Venous Pressure Rule. *The Open Surgery Journal* 2009;3:1-8
4. Reed CR, Glauser FL. Drug-induced noncardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1991; 100:1120-24
5. Guérin C, Richard JC. What is and how to manage the Acute Respiratory Distress Syndrome? *The Open Nuclear Medicine Journal* 2010; 2:72-78

Medicamentos que contienen etanol y síntomas de intoxicación etílica

3

En el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid recibimos habitualmente notificaciones de reacciones relacionadas con la infusión de quimioterápicos. Este tipo de reacciones son frecuentes y pueden ser producidas prácticamente por todos los medicamentos de administración intravenosa que se utilizan en tratamientos oncológicos.

En los criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE) se distingue entre reacciones relacionadas con la infusión, reacciones alérgicas y reacciones inducidas por la liberación de citoquinas¹. Sin embargo, en la práctica, el mecanismo subyacente es difícil de distinguir pues muchas de las manifestaciones clínicas son comunes^{2,3}.

Recientemente hemos recibido la notificación de una reacción de infusión con una nueva forma farmacéutica de un quimioterápico en *concentrado para solución para perfusión*, en la que el notificador destaca que la paciente comentó que tenía sensación de sabor a alcohol y que consideraban la reacción relacionada con una intoxicación etílica asociada al

excipiente de la nueva presentación, que contiene etanol.

A raíz de esta notificación hemos revisado las presentaciones de quimioterápicos con presentaciones en *concentrado para solución para perfusión* que figuran autorizadas en la aplicación del Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y su contenido en etanol⁴. De los 23 principios activos del grupo L01 (Agentes antineoplásicos) que tienen presentaciones en concentrado para solución para perfusión, en 17 marcas comerciales de 5 principios activos figura el etanol como excipiente. En la tabla 1 se recogen estas presentaciones, con la concentración de principio activo y de etanol que figuran en la ficha técnica. Para poder estimar de cuánto etanol se trataría, hemos calculado las cantidades de etanol que recibirían los pacientes para una dosis considerada habitual que también figura en la tabla.

Como puede apreciarse las cantidades de etanol que reciben los pacientes, en un periodo de tiempo corto y por vía intravenosa, son variables,

teniendo en cuenta las dosis utilizadas y las concentraciones de principio activo y etanol. Pero en algunos casos son dosis elevadas, como en las presentaciones disponibles de paclitaxel y muy especialmente de gemcitabina.

En los casos en que los pacientes presentan durante o inmediatamente después de la infusión síntomas como mareo, disartria o inestabilidad, se debería investigar qué presentación han recibido, qué cantidad de etanol supone y plantearse si la cantidad de etanol recibida podría justificar el cuadro clínico. En algunos de los casos recibidos figura que no habían tenido problemas con presentaciones en polvo, que no contienen etanol, o que al volver a la presentación en polvo no tuvieron problemas en ciclos posteriores.

De las 22 notificaciones cargadas en 2012 en la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos FEDRA con gemcitabina como sospechoso, en 13 consta que habían recibido una presentación en concentrado y en 9 no figura presentación, sino únicamente principio activo.

Tabla 1.- Contenido de etanol de los quimioterápicos con presentaciones en concentrado para solución para perfusión

PRINCIPIOS ACTIVOS	MEDICAMENTO	CONCENTRACIÓN		DOSIS MEDICAMENTO (mg)	CANTIDAD DE ETANOL (g)
		PRINCIPIO ACTIVO	ETANOL		
Docetaxel	Docetaxel Actavis	20 mg/ml	400 mg/ml	160	3,2
	Docetaxel Ebewe	10 mg/ml	256 mg/ml		4,1
	Docetaxel Hospira	10 mg/ml	182 mg/ml		2,9
	Taxotere	20 mg/ml	395 mg/ml		3,2
Etopósido	Etoposido Teva	20 mg/ml	30% (v/v)	200	2,4
	Etoposido Tevagen	20 mg/ml	240 mg/ml		2,4
Gemcitabina	Gemcitabina Actavis	40 mg/ml	395 mg/ml	3.000	29,6
	Gemcitabina Stada	38 mg/ml	421 mg/ml		44,3
Paclitaxel	Paclitaxel Actavis	6 mg/ml	385 mg/ml	300	19,3
	Paclitaxel Gp-Pharm	6 mg/ml	395 mg/ml		19,8
	Paclitaxel Hospira	6 mg/ml	396 mg/ml		19,8
	Paclitaxel Kabi	6 mg/ml	393 mg/ml		19,7
	Paclitaxel Teva	6 mg/ml	396 mg/ml		19,8
	Taxol	6 mg/ml	396 mg/ml		19,8
	Paclitaxel Ferrer Farma	6 mg/ml	403,66 mg/ml		20,2
	Paclitaxel Mylan	6 mg/ml	395 mg/ml		19,8
Temsirolimus	Torisel	30 mg/vial	En vial y disolvente	175	4,9

De las 23 notificaciones cargadas en 2012 con paclitaxel como sospechoso, 4 son con presentaciones en concentrado, 4 con presentaciones en polvo, y en 15 figura como sospechoso el principio activo sin que figure la presentación recibida.

Resulta complicado distinguir, con la información de la que disponemos en la mayoría de las notificaciones relacionadas con la infusión, si se trata de reacciones de infusión habituales o relacionadas con una posible intoxicación etílica, pues los síntomas suelen ser inespecíficos y podrían corresponder a cualquiera de las dos situaciones. También es frecuente que en las notificaciones figure el principio activo, pero no la marca y presentación que recibió el paciente, por lo que sería de gran interés que en futuras notificaciones se hicieran constar estos dos aspectos.

En las fichas técnicas de estos medicamentos se hace constar la presencia de etanol, sin embargo hay diferencias entre unas y otras, siendo en algunas de ellas bastante complicado calcular la cantidad de alcohol que van a recibir los pacientes. En algunas se hace constar que puede ser perjudicial para personas que padecen alcoholismo y que debe tenerse en cuenta el contenido de

etanol en poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia, así como en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y niños. Sin embargo, es posible que en ocasiones ni los médicos ni las enfermeras de las unidades de oncología conozcan si la medicación que reciben los pacientes procede de una presentación en polvo (con lo cual no llevaría nada de etanol) o de concentrado.

Teniendo en cuenta que estas formas farmacéuticas son atractivas, puesto que disminuyen la manipulación y facilitan la preparación de estos

medicamentos, parece imprescindible que en todos los casos antes de su administración se valore con el Servicio de Farmacia si existe algún problema médico que desaconseje la administración de presentaciones que contienen etanol, y que tanto los médicos, como el personal de enfermería conozcan qué tipo de presentación está recibiendo cada uno de los pacientes, y la cantidad de etanol que supone, para poder interpretar en su contexto las reacciones que durante o inmediatamente después de la infusión pudieran presentarse.

Bibliografía

1. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0, disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
2. Vogel WH. Infusion Reactions: Diagnosis, Assessment, and Management. Clinical Journal of Oncology Nursing; 2010; 14: E10-E21
3. Lenz HF. Management and Preparedness for Infusion and Hypersensitivity Reactions. The Oncologist 2007;12:601-609
4. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

¿Farmacovigilancia en las redes sociales?

Cada vez es más frecuente que el Centro detecte sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos graves en las redes sociales, en los blogs o en buzones de sociedades científicas y parece que es un fenómeno en aumento. Esto se une al hecho de que en la base nacional de Farmacovigilancia (FEDRA) incorporamos más casos procedentes de revisión de la bibliografía biomédica que de notificación espontánea directa al Centro, procedentes de algunos hospitales de Madrid.

Os rogamos a todos los profesionales sanitarios que trabajáis en la Comunidad de Madrid que, independientemente de que se comenten los casos en estos medios, no dejéis de notificar las sospechas de RAM al Centro de Farmacovigilancia utilizando la tarjeta amarilla.

Los argumentos que podemos ofrecer son:

1.- Por la **validez**, ya que permite recoger de forma sistemática la información individual de cada caso, y por tanto analizar posteriormente la latencia entre la administración del medicamento y la RAM, su pronóstico, los factores contribuyentes, posibles causas alternativas, posible dependencia de la dosis o de la vía de administración, la evolución temporal de la notificación de los casos...etc y evitar duplicidades.

2.- Por la **inmediatez**, no se tarda más de unos 10 minutos en completar una notificación y llega al Centro en segundos si se notifica vía electrónica.

3.- Por la **repercusión real**, pues permite transmitir, en menos de 15 días desde que el Centro la recibe, la información desde FEDRA a todas las bases internacionales de farmacovigilancia. Vuestros casos formarán parte de los sistemas de generación de señales europeos,

de los de la FDA y de la OMS. La seguridad de los medicamentos una vez autorizados se evalúa en estas bases de datos, originando la información relevante que posteriormente se incluye en las fichas técnicas y en los prospectos o que puede incluso modificar las condiciones de autorización de los medicamentos.

4.- Porque si se ha sentido la necesidad ética de compartir con sus compañeros esta sospecha, además, todos los profesionales sanitarios tienen a su disposición el Sistema Español de Farmacovigilancia, del que forman parte, como **agentes implicados** en su funcionamiento.

5- Por último, porque ayuda a las tres técnicas que trabajamos en el Centro, facilitándonos la tarea de recoger y validar la información, antes de evaluarla y transmitirla a FEDRA.

Noticias sobre seguridad de medicamentos

5

1.- Inhibidores de la bomba de protones (IBP): riesgo de fracturas óseas

La mayoría de los estudios observacionales indican un modesto incremento de riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y de muñeca en pacientes tratados con IBP.

La incidencia observada para fracturas de cadera en uno de estos estudios fue de 2,14 casos/ 1.000 pacientes-año para la población no expuesta a IBP y 3,24 casos/1000 pacientes-año para la población expuesta al menos a un año de tratamiento con IBP.

En otro estudio de cohortes prospectivo la incidencia de fracturas de cadera fue de 2,02 casos/1.000 pacientes-año para usuarias de IBP en relación a 1,51 casos/1.000 pacientes-año en no usuarias de IBP.

Por último, en dos metaanálisis de estudios observacionales publicados se observó un incremento de riesgo para cualquier fractura del 20% y 29% respectivamente.

El Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia del CHMP, ha recomendado que este modesto incremento de riesgo de fracturas se incluya en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos de prescripción autorizados que contienen IBP.

2.- Paracetamol de administración intravenosa (IV): casos de errores de dosificación

A nivel mundial se han notificado 29 casos de sobredosis accidental en pacientes pediátricos con Perfalgan® 10mg/ml solución para perfusión. Se produjeron por confusión, tras

administrar en mililitros, dosis que fueron prescritas en miligramos, lo que condujo a administrar dosis 10 veces superiores a las prescritas provocando reacciones adversas y, en algún caso, la muerte del paciente. En adultos también se han notificado casos de sobredosificación que tuvieron lugar en adultos de bajo peso (≤ 50 kg).

En consecuencia, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- **Especificar en mililitros la dosis de paracetamol IV que se desea administrar.**
- **En los pacientes con ≤ 10 kg de peso no se perfundirá el medicamento directamente desde el vial o la bolsa. El volumen de paracetamol a**

administrar se diluirá hasta 1/10 en una solución de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5% y se administrará en perfusión continua durante al menos de 15 minutos.

- El intervalo mínimo entre cada administración de paracetamol IV debe ser de al menos 4 horas y no deben administrarse más de 4 dosis en 24 horas.
- Para los pacientes, tanto adultos como niños de ≤50 kg, los cálculos de dosificación se realizarán en función del peso.

3.- Ranelato de Estroncio (Osseor®, Protelos®): riesgo de tromboembolismo venoso y reacciones dermatológicas graves. Nuevas contraindicaciones de uso

Con motivo de la publicación en Francia de un estudio en el que identificaron reacciones adversas graves; la mitad de ellas tromboembolismo venoso (TEV) y una cuarta parte reacciones dermatológicas, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) ha revisado el balance beneficio- riesgo de ranelato de estroncio.

Ambos tipos de reacciones son conocidas para ranelato de estroncio, incluyéndose información a este respecto en la ficha técnica.

Después de la revisión de toda la información disponible sobre estos aspectos de seguridad se han introducido nuevas restricciones de uso y se ha **contraindicado su uso en pacientes con:**

- **TEV actual o previo, como trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.**
- **Inmovilización temporal o permanente.**

Dado que el pronóstico de las reacciones dermatológicas mejora con un diagnóstico precoz y la suspensión de cualquier medicamento sospechoso, se considera de gran importancia vigilar la aparición de signos y síntomas relacionados con estas condiciones clínicas. El periodo de mayor riesgo de aparición de SSJ o NET son las primeras semanas de tratamiento, en el caso de DRESS las 3-6 primeras semanas.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- **Suspender y no iniciar nuevos tratamientos con ranelato de estroncio en pacientes con TEV, con antecedentes personales del mismo. Debe suspenderse el**

tratamiento en pacientes que se encuentren inmovilizados de forma temporal o permanente.

- **Valorar la necesidad de continuar el tratamiento con ranelato de estroncio en pacientes mayores de 80 años con riesgo de TEV.**
- **Informar a las pacientes sobre la posible aparición de reacciones dermatológicas graves y de sus signos y síntomas con objeto de facilitar su detección precoz.**
- **En el caso de aparición de síntomas de reacción de hipersensibilidad grave, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente y no reiniciarse en ningún momento.**

4.- Vernakalant (▲Brinavess®): reacciones de hipotensión grave

Vernakalant es un antiarrítmico indicado para la conversión rápida a ritmo sinusal de la fibrilación auricular de inicio reciente en adultos.

Se han notificado casos de hipotensión y bradicardia graves, durante e inmediatamente después de la perfusión de vernakalant, incluyendo un caso de shock cardiogénico con un desenlace mortal procedente de un estudio clínico.

Por este motivo, se han reforzado las recomendaciones de uso:

- **Los pacientes deben ser monitorizados durante la perfusión y al menos durante 15 minutos después de que haya finalizado la misma, para vigilar una disminución súbita en la presión arterial o en la frecuencia cardiaca. Si aparecen estos signos, con o sin hipotensión o bradicardia sintomáticas, suspender vernakalant inmediatamente.**
- **Vigilar estrechamente las constantes vitales y monitorizar continuamente el ritmo cardiaco durante la administración de vernakalant, y hasta 2 horas después de empezar la perfusión, hasta que los parámetros clínicos y el ECG se hayan estabilizado.**
- **No se administrará a los pacientes ningún fármaco antiarrítmico intravenoso (clase 1 o clase 3) en el intervalo de las 4 horas previas a la administración de vernakalant, así como durante o hasta 4 horas después de la administración de vernakalant.**

5.- Belimumab (▲Benlysta®): reacciones de hipersensibilidad y relacionadas con las perfusión

El belimumab es un anticuerpo

monoclonal, indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico activo.

Las reacciones de hipersensibilidad y las relacionadas con la perfusión son reacciones conocidas para este medicamento.

Después de su comercialización se han notificado diversos casos de reacciones graves de hipersensibilidad aguda, en un caso mortal. Los pacientes desarrollan síntomas agudos varias horas después de la administración de la perfusión, de forma más tardía que lo observado en los ensayos clínicos.

Se recomienda a los profesionales sanitarios:

- **Benlysta® debe administrarse en un entorno que disponga de suficientes recursos para el manejo inmediato de estas reacciones.**
- **Para reducir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad aguda de aparición tardía, los pacientes deben continuar bajo supervisión médica durante un periodo de tiempo prolongado (durante varias horas), al menos, tras la administración de las dos primeras perfusiones.**
- **Se ha observado recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de un tratamiento inicial adecuado de los síntomas. El profesional sanitario debe informar al paciente del riesgo potencial, de la gravedad de estas reacciones y de la importancia de que busque atención médica inmediata.**

6.- Aliskireno (▲Rasilez®, ▲Riprazo®, ▲Rasilez Htc®): conclusiones de la reevaluación del balance beneficio-riesgo

Como continuación de la nota informativa 28/2011, y después de terminar la evaluación de la información sobre el problema, las autoridades sanitarias han introducido nuevas restricciones de uso de aliskireno:

- El uso de aliskireno en combinación con IECA o ARAII está contraindicado en pacientes diabéticos y en aquellos con insuficiencia renal moderada o grave.
- Para los demás pacientes, no se recomienda su uso en combinación con IECA o ARAII.

7.- Victrelis® (Boceprevir): interacción con los inhibidores de la proteasa del VIH atazanavir, darunavir y lopinavir

Victrelis® (boceprevir) está indicado para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C de genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente, o en los que ha fracasado el tratamiento previo.

Los resultados de un estudio para evaluar la posible interacción entre Victrelis® y los inhibidores de la proteasa del VIH, atazanavir, darunavir y lopinavir administrados conjuntamente con ritonavir mostraron que:

- Victrelis® redujo las concentraciones medias de atazanavir, darunavir y lopinavir (administrados con ritonavir) en un 49%, 59% y 43% respectivamente. El área bajo la curva (AUC) y la concentración plasmática máxima de estos inhibidores de la proteasa se redujeron entre un 30-44% y 25-36% respectivamente.
- La administración concomitante de Victrelis® y atazanavir (administrado junto con ritonavir) no produjo cambios en el AUC de boceprevir, sin embargo en los casos en los que se administró conjuntamente con darunavir o lopinavir (administrados con ritonavir) se observaron descensos en el AUC de boceprevir de un 32 y 45% respectivamente.

El descenso en los niveles plasmáticos que acaba de mencionarse podría significar que estos medicamentos resultan menos eficaces si se administran conjuntamente en pacientes co-infectados por el VIH y por el virus de la hepatitis C.

Recomendaciones para los profesionales sanitarios:

No se debe administrar conjuntamente Victrelis® con darunavir o lopinavir

(administrados éstos con ritonavir)

La administración conjunta de Victrelis® con atazanavir (administrado con ritonavir) deberá valorarse caso a caso en pacientes que muestren supresión virológica y tengan cepas no resistentes al tratamiento frente al VIH.

8.- Fingolimod (▲Gilenya®): inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo

Gilenya® (fingolimod), está indicado para el tratamiento de aquellos pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente en los que la enfermedad es grave y de rápida evolución, o bien no ha respondido al tratamiento con interferón beta. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) ha iniciado la revisión del balance beneficio- riesgo de fingolimod, motivada por la comunicación de 11 casos con desenlace mortal.

Cuando Gilenya® fue autorizado ya se encontraba identificado el riesgo de bradicardia tras la administración de la primera dosis del medicamento. Por ello en su ficha técnica se incluían recomendaciones al respecto

En espera del resultado final de la evaluación, la AEMPS, como medida de precaución, recomienda a los profesionales sanitarios:

- **Antes de administrar la primera dosis de Gilenya®, se realizará un electrocardiograma basal a todos los pacientes.**
- **A lo largo de las 6 horas siguientes a la administración de la primera dosis de Gilenya® realizar: 1) Monitorización electrocardiográfica continua. 2) Mediciones de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca al menos cada hora.**
- **Si durante estas 6 primeras horas postratamiento el paciente presenta algún signo o síntoma de alteración de la función cardíaca, será necesario prolongar el tiempo de monitorización.**

- **Se deberá instruir a los pacientes para que se pongan en contacto con un médico inmediatamente si presentan algún signo o síntoma de afectación de la función cardíaca.**

9.- Anticonceptivos orales que contienen drospirenona como progestágeno: riesgo de tromboembolismo venoso

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) compuestos por drospirenona fueron autorizados en la Unión Europea en el año 2000. En mayo de 2011 se modificó la ficha técnica de los medicamentos compuestos por drospirenona para reflejar la información sobre tromboembolismo venoso (TEV) procedente de los estudios epidemiológicos disponibles hasta ese momento.

Desde entonces se han publicado dos nuevos estudios epidemiológicos. Tras la evaluación llevada a cabo se ha concluido que el riesgo de TEV asociado a cualquier tipo de AOC (incluidos aquellos que contienen drospirenona como progestágeno) resulta muy bajo. Los resultados de los dos nuevos estudios disponibles se encuentran en línea con la conclusión alcanzada durante la evaluación realizada en mayo de 2011 sobre este asunto, esto es, el riesgo de tromboembolismo venoso asociado al uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) que contienen drospirenona, es superior al de los AOC que contienen levonorgestrel (AOC de segunda generación) y podría ser similar al de los AOC que contienen desogestrel o gestodeno (AOC de tercera generación.). Por este motivo no es necesario modificar la información que aparece en la ficha técnica de los medicamentos que contienen drospirenona puesto que resulta consistente con la evidencia científica disponible hasta la fecha.

Las notas informativas completas están disponibles en

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm> y en

<http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/home.htm>

Puede suscribirse a la información de seguridad en

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/> o en <https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>



REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado, identificados mediante el triángulo amarillo (1)**
- **Para todos los medicamentos**
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, hospitalización o prolongación de ésta, y cualquier otra reacción médicamente importante.
 - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.



BOLETÍN INFORMATIVO
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

(1) <https://sinaem.agemed.es/trianguloamarillo>

Dirigir la correspondencia a

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Sº de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios

Sub Gral de Evaluación y Control

D Gral de Ordenación e Inspección

Pº de Recoletos, 14 - 2ª Planta - 28001 MADRID - Tfno. 91 426 9231/17 - Fax 91 426 92 18

Correo Electrónico: cfv.cm@salud.madrid.org

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>

Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7812 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

Dep. Legal: M-17811-1993

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Notificación electrónica en <https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/adversas.aspx>



Dirección General de Ordenación e Inspección

CONSEJERÍA DE SANIDAD

Comunidad de Madrid



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios