

Índice

1. Alergia a alimentos y medicamentos
2. Cáncer de mama inducido por medicamentos
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es/Ti poNoti.aspx?com=13>

Suscripción gratuita en:

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

o en

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

Comité de Redacción:

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

Alergia a alimentos y medicamentos

1

Ruth Aparicio Hernández. Residente de 2º año de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez-Ulla.

La alergia alimentaria afecta en torno a un 17% de la población europea en algún momento de su vida¹. La más frecuentemente comunicada por los pacientes es la alergia a la leche de vaca (6%), seguida de la alergia al trigo (3,6%), huevo (2,5%), pescado (2,2%), marisco (1,3%), frutos de cáscara (1,3%) y cacahuets (0,4%). Los niños son el grupo de la población con mayor frecuencia de alergia alimentaria².

Existe una regulación europea sobre cuáles son los 14 alérgenos alimentarios de declaración obligatoria en los alimentos: cereales que contengan gluten, crustáceos, huevo, pescado, cacahuete, soja, leche, frutos de cáscara, apio, mostaza, sésamo, sulfitos, altramuces y moluscos. En ella se recoge cómo debe figurar destacada esta información en la lista de ingredientes de los alimentos envasados y cómo debe informarse al consumidor en el caso de alimentos no envasados³.

Sin embargo, la regulación de los medicamentos no contempla este problema de forma clara. Los medicamentos están integrados por principio activo y excipientes, y además pueden presentar impurezas o residuos de sustancias originados en el proceso de fabricación, que no se consideran parte de su composición. La legislación vigente en relación con excipientes de declaración obligatoria en los medicamentos sólo contempla 5 de los 14 alérgenos que deben constar en alimentos⁴, quizá porque son los que tienen mayor probabilidad de encontrarse en los medicamentos (Tabla 1). Pero con respecto al principio activo no existe ninguna regulación específica sobre cómo deben figurar en la ficha técnica y el prospecto aquellos principios activos

en los que el alérgeno alimentario forma parte integrante del mismo (como ocurre por ejemplo con determinados complejos que incluyen proteínas derivadas de la leche o del huevo). Sin embargo sí se contempla que cuando se trate de una sal o un hidrato se indique la cantidad de principio activo al que equivale, o que se haga constar la naturaleza del sistema celular empleado para la producción del principio activo, por ejemplo, cuando éste se ha desarrollado en células de embrión de pollo⁵.

Recientemente se ha recibido en el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid un caso de reacción anafiláctica tras la toma de una primera ampolla de proteína-succinilato de hierro. Se produjo en una niña de 4 años, con historia conocida de alergia a las proteínas de leche de vaca. Pese a que se realizó una búsqueda activa por parte de los familiares y de su médico, no se pudo identificar la presencia de proteínas de leche de vaca en la composición. Los preparados que contienen hierro proteín-succinilato unen el hierro a las proteínas succiniladas de la leche (caseína) formando un complejo ferro-proteico, con el fin de mejorar la tolerancia digestiva, el sabor, y aumentar su absorción. Estos preparados están disponibles en España desde 1993 e indicados en el tratamiento de estados carenciales de hierro y de la anemia ferropénica, en adultos y en niños. Está contraindicado su uso en los pacientes con alergia a las proteínas de leche de vaca, pues es conocido que su alto contenido en caseína puede producir reacciones alérgicas, incluido shock anafiláctico.

Efectivamente, en la ficha técnica y el prospecto del medicamento implicado aparece recogida esta

contraindicación en sus apartados correspondientes aunque de forma poco destacada, pero no existe ninguna mención a la caseína ni a las proteínas de leche de vaca en los apartados destinados a la composición, cuando sin embargo sí figura la equivalencia en mg de Fe³⁺.

Por tanto, parece especialmente preocupante el caso de los **medicamentos en los que el alérgeno alimentario forma parte del principio activo**, porque no existe normativa aplicable que asegure que esta información esté fácilmente accesible para los usuarios y los profesionales sanitarios. De hecho, el Comité de alergias a los medicamentos de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEIAC) ya destacó este problema en un documento que elaboró en el año 2010, en colaboración con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁶. En él se trataba de identificar aquellos medicamentos que pudiesen ser peligrosos al ser administrados a individuos alérgicos a alimentos, incluyendo medicamentos que contienen en su composición derivados de crustáceos, de leche de vaca, de huevo, de pescado, lecitina de soja, aromas o esencia de frutas y probióticos. En el documento se revisan los estudios disponibles y la adecuación de la información en fichas técnicas y prospectos en ese momento.

Los medicamentos en los que el alérgeno forma parte del principio activo y en los que la dificultad de localizar la información se ha considerado más susceptible de producir problemas, son aquellos que contienen **lisozima** (proteína que se puede obtener a partir de la clara de huevo o por bio-fermentación, por lo que es fundamental conocer su origen), **ovoalbúmina** (principal proteína de la clara, considerada junto con el ovomucoide como uno de los alérgenos más relevantes del huevo) o **proteinsuccinilato** (caseína, proteína láctea procedente de leche de vaca).

Se han revisado las fichas técnicas y los prospectos disponibles en la aplicación del Centro de Información online de Medicamentos (CIMA) de la AEMPS⁷ de los medicamentos que los contienen en el principio activo,

para comprobar si recogen información clara en este sentido.

En general, en las **fichas técnicas** disponibles únicamente se recoge la contraindicación de uso en alérgicos, a veces ni siquiera suficientemente destacada en un punto propio, sin que en ningún caso pueda encontrarse explícitamente en la composición, dándose la paradoja de que frecuentemente hay más información sobre los excipientes que contienen y sus posibles problemas, que sobre la procedencia del huevo o de la leche del propio principio activo (Tabla 2).

En los **prospectos** la situación es similar, y todavía más preocupante, pues debería ser la principal fuente de información de los pacientes y cuidadores, e incluso en ocasiones es la única accesible. En ninguno de ellos

existe referencia explícita a la procedencia del huevo o de la leche, ni en el apartado *Qué es y para qué se utiliza*, ni en el subapartado de *Composición del apartado Contenido del envase e información adicional*. En algunos, tampoco se aprecia claramente la contraindicación en pacientes alérgicos en el apartado *No tomar si*: a veces no aparece en punto separado; otras veces figura, por ejemplo, que no se debe tomar si se es alérgico a ferrimanitol ovoalbúmina o a lisozima en vez de poner que no se debe tomar si se es alérgico al huevo, lo que parecería más adecuado en documentos no destinados a profesionales en los que se desea advertir claramente de un posible riesgo (Tabla 3).

Se ha revisado en la base de datos nacional de sospechas de

TABLA 1. Alergenos de declaración obligatoria en alimentos y excipientes de declaración obligatoria en medicamentos

ALERGENOS	ALIMENTOS	EXCIPIENTES
Cereales con gluten: trigo, centeno, cebada, avena...	SI	SI
Crustáceos	SI	NO
Huevos y derivados	SI	NO
Pescado y derivados	SI	NO
Cacahuetes	SI	SI
Soja	SI	SI
Leche y derivados	SI	SI
Frutos de cáscara: nueces, almendras...	SI	NO
Apio y derivados	SI	NO
Mostaza y derivados	SI	NO
Sésamo y derivados	SI	NO
Dióxido de azufre y sulfitos	SI	SI
Altramuces y derivados	SI	NO
Moluscos y derivados	SI	NO

TABLA 2. Adecuación de la información contenida en las FICHAS TÉCNICAS disponibles en CIMA⁷

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRES COMERCIALES	COMPOSICIÓN	CONTRAINDICACIONES
LISOZIMA	LISOZIMA CHIESI® LIZIPAÍNA® TROFALGON®	Fichas técnicas no disponibles Lisozima hidrocloreuro NINGUNA REFERENCIA EXPLÍCITA AL HUEVO (*)	NO CONSTA
FERRIMANITOL OVOALBÚMINA	FERROPROTINA® KILOR® PROFER® SYRON®	Ferrimanitol ovoalbúmina NINGUNA REFERENCIA EXPLÍCITA AL HUEVO	Hipersensibilidad a proteínas del huevo ya que contiene ovoalbúmina
HIERRO PROTEINSUCCINILATO	FERPLEX® FERROCUR® LACTOFERRINA®	Hierro proteinsuccinilato NINGUNA REFERENCIA EXPLÍCITA A CASEÍNA / LECHE DE VACA	Hipersensibilidad a las proteínas de la leche ya que contiene caseína

(*) En el apartado de *Propiedades farmacodinámicas* se hace referencia a que la lisozima es muy abundante en la clara del huevo, de donde se extrae para su uso industrial.

reacciones adversas a medicamentos, FEDRA, cuántas notificaciones espontáneas correspondientes al HLG (término agrupado de alto nivel) "Enfermedades alérgicas" se han recibido con estos medicamentos como sospechosos. Se han comunicado 21 casos con lisozima (6 en niños; en uno figura en antecedentes personales que es un paciente alérgico al huevo), 1 caso con ferromanitol ovoalbúmina y 6 casos con hierro proteínsuccinilato (3 de ellos en niños; en uno figura como antecedente alergia a la leche).

Una de las garantías de calidad recogidas en la legislación es que "todo medicamento deberá tener perfectamente establecida su composición cualitativa y cuantitativa"⁸; sin embargo, al no existir normativa específica, esto no parece cumplirse en algunos medicamentos que contienen alérgenos alimentarios como parte del principio activo. Es de

esperar que en próximas revisiones de las fichas técnicas y prospectos se mejore esta información.

Por tanto, en caso de pacientes alérgicos a alimentos, especialmente en niños, hay que tener en cuenta la posibilidad de que los medicamentos que se prescriben contengan alérgenos alimentarios, siendo el apartado de **Contraindicaciones** de la ficha técnica donde existe mayor probabilidad de encontrar la información, no siendo suficiente con revisar el correspondiente a la **Composición**.

Es de especial interés notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en pacientes alérgicos que se consideren relacionadas con la presencia de alérgenos alimentarios en el medicamento, y hacer constar claramente esta circunstancia en la notificación.

Bibliografía

1. Nwaru BI et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 62-75
2. Nwaru BI et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014 Aug;69:992-1007
3. Reglamento (UE) N° 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2011 sobre la información alimentaria facilitada al consumidor, disponible en: <https://www.boe.es/doue/2011/304/L00018-00063.pdf>
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano. Circular 02/2008
5. European Commission. A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). September 2009. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf
6. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEIAC). Documento SEIAC: Aditivos alimentarios en medicamentos. 2010. Disponible en: <http://www.seaic.org/profesionales/blogs/reacciones-a-medicamentos/page/2>
7. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
8. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE n° 155 de 25 de julio de 2015.

TABLA 3. Adecuación de la información contenida en los PROSPECTOS disponibles en CIMA⁷

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRES COMERCIALES	¿QUÉ ES?	NO TOMAR SI	INFORMACIÓN ADICIONAL: COMPOSICIÓN
LISOZIMA	LISOZIMA CHIESI®			Prospectos no disponibles
	LIZIPAÍNA®			
	TROFALGON®	Lisozima	Alergia a Lisozima	Lisozima hidrocloreto
		NINGUNA REFERENCIA AL HUEVO	NINGUNA REFERENCIA AL HUEVO	NINGUNA REFERENCIA AL HUEVO
FERRIMANITOL OVOALBÚMINA	FERROPROTINA 40 MG®	Hierro trivalente		Ferrimanitol ovoalbúmina
	KILOR® comp.	NINGUNA REFERENCIA AL HUEVO	Alergia a las proteínas del huevo	NINGUNA REFERENCIA AL HUEVO
	PROFER® comp. SYRON® comp.			
	FERROPROTINA 80 MG®	Hierro trivalente	Alergia a ferrimanitol ovoalbúmina	Ferrimanitol ovoalbúmina
	KILOR® granulado	NINGUNA REFERENCIA AL HUEVO	NINGUNA REFERENCIA EXPLÍCITA AL HUEVO	NINGUNA REFERENCIA AL HUEVO
	PROFER® granulado SYRON® granulado			
HIERRO PROTEÍNSUCCINILATO	FERPLEX®	Hierro	Alergia a las proteínas de la leche (*)	Hierro proteínsuccinilato
	FERROCUR®	NINGUNA REFERENCIA A CASEÍNA / LECHE DE VACA		NINGUNA REFERENCIA A LA CASEÍNA/ LECHE DE VACA
	LACTOFERRINA®		Alergia a las proteínas de la leche	

(*) No figura en un punto separado

Cáncer de mama inducido por medicamentos

Sarahí Valdez Acosta. Residente de 3^{er} año de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa.

INTRODUCCIÓN

En España el cáncer de mama es la segunda causa de muerte en mujeres (con 180 fallecidos por 100.000) y es el que tiene una prevalencia a 5 años más alta (17,9%). Se diagnostican unos 25.000 casos al año, casi el 30% de todos los tumores del sexo femenino. La mayoría se diagnostican entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65. Tanto el número de casos como las tasas de incidencia aumentan lentamente probablemente debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico cada vez más precoz. Se estima que la probabilidad de padecer cáncer de mama es de aproximadamente 1 de cada 8 mujeres^{1,2}. La incidencia en Madrid oscilaría entre 84/100.000 y 90/100.000, es decir, entre 2.820 y 3.025 pacientes nuevas año. Entre el 1-2% de todos los casos registrados se producen en hombres².

En relación al cáncer de mama existen dos problemas que pueden preocupar a los pacientes y a sus médicos a la hora de utilizar un medicamento. Por una parte si el medicamento incrementa el riesgo de recurrencia de un cáncer de mama³ ya tratado y por otro lado, si un medicamento de uso prolongado podría incrementar el riesgo de cáncer de mama, especialmente si se trata de una paciente con riesgo previo elevado.

Los anticonceptivos orales producen un pequeño incremento del riesgo de cáncer de mama durante su uso y hasta 10 años después de dejar de tomarlos⁴; el incremento es mayor con el uso de terapia hormonal sustitutiva⁵.

Son numerosos los estudios epidemiológicos realizados sobre la posible asociación entre el cáncer de mama y el uso de medicamentos tales como antibióticos, antidepresivos, antihipertensivos, antiinflamatorios no esteroideos, estatinas, que han resultado poco concluyentes y en ocasiones contradictorios y en el momento actual no se considera que ninguno de estos medicamentos incremente el riesgo de cáncer de mama^{6,7}.

CÁNCER DE MAMA COMO RAM

En la base nacional FEDRA, hasta el 10 de octubre de 2015, se habían registrado 122 notificaciones espontáneas (excluidos estudios) con el término agrupado de alto nivel (HLGT) *neoplasias de mama malignas y no especificadas*, 115 en mujeres y 7 en hombres. La mediana de edad es de 58 años (rango de 28 años a 87 años). En hombres la mediana es de 70 años (rango 37-87 años). Es el 0,06% de todas las notificaciones espontáneas dadas de alta en FEDRA en ese período de tiempo. El 69% se han notificado en los últimos 6 años, porque el número de notificaciones espontáneas de cáncer de mama ha ido aumentando a lo largo de los años (Figura 1).

Los medicamentos inmunosupresores son sospechosos de producir el cáncer de mama en 54 notificaciones; es el 64,6% de las notificaciones espontáneas de cáncer de mama en España. Los antineoplásicos aparecen como sospechosos en 19 notificaciones, medicamentos que actúan sobre la homeostasia del calcio en 14, hormonas sexuales y

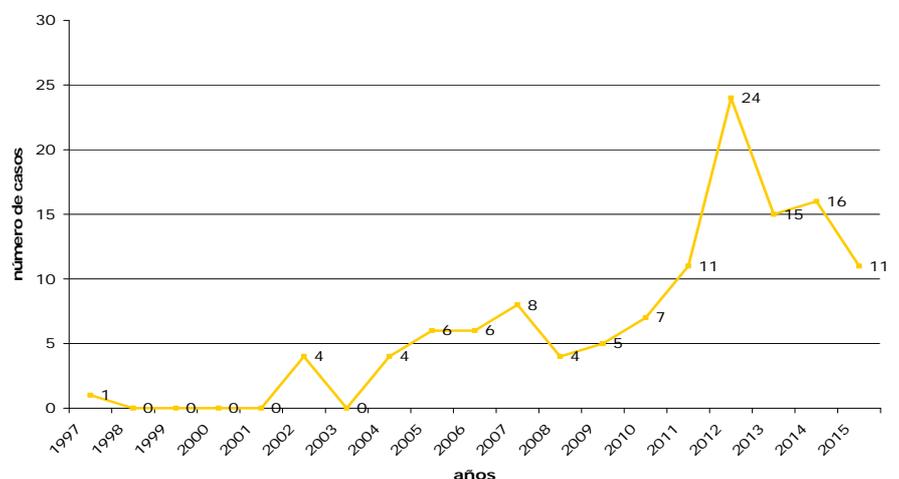
moduladores del sistema genital en 9, fármacos para enfermedad obstructiva de las vías aéreas en 8 y medicamentos para enfermedades de los huesos en 4.

En la tabla 1 se recoge el número de notificaciones por medicamento y grupo terapéutico y el porcentaje que representa, respecto al total de notificaciones espontáneas recibidas con cada medicamento.

El mayor número de notificaciones espontáneas se ha recibido con fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral, pero es con el omalizumab con el que proporcionalmente más casos se han notificado, ya que las 8 notificaciones en las que se recoge una neoplasia maligna de mama suponen el 3,86% de todas las notificaciones recibidas con este medicamento.

En 2003 el análisis de los ensayos clínicos realizados con omalizumab mostraba un 0,05% de neoplasias malignas en los tratados con omalizumab (25 de 5.015; 24 eran tumores sólidos), frente a 0,02% de los pacientes control. Por ese motivo se incluyó en la ficha técnica del omalizumab el riesgo de tumores. El estudio observacional

FIGURA 1. Notificaciones espontáneas de cáncer de mama en el Sistema Español de Farmacovigilancia cargadas desde 1982 al 10 de octubre de 2015



de cohorte con grupo control, de efectividad y seguridad a largo plazo EXCELS[®], se diseñó para, entre otras cosas, permitir analizar la frecuencia de tumores en la práctica clínica habitual. La cohorte de omalizumab incluía 5.007 pacientes, el 64% mujeres con una media de edad de 44 años y una mediana de seguimiento de 5 años. No se encontró aumento de riesgo de neoplasias malignas en los pacientes tratados con omalizumab frente al grupo control. La ficha técnica fue modificada en Europa en 2013 y en el momento actual no se hace referencia en la misma a este posible riesgo, aunque en el Plan de Gestión de Riesgos se mantiene como un riesgo potencial, es decir, no se considera un riesgo identificado pero se sigue vigilando.

Bibliografía

- 1.- Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras de cáncer en España 2014. En http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf consultado el 5/11/2015
- 2.- Oncomadrid. Organización de la red asistencial del proceso del cáncer en la Comunidad de Madrid en https://saluda.salud.madrid.org/areadehospitales/oncomadrid/Onco_Madrid_2014.pdf
- 3.- Raaschou P et al. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014;0:1–7
- 4.- Calle EE et al. Breast cancer and hormonal contraceptives. *The Lancet*. 1996; 347: 1713-1727
- 5.- Chlebowski RT et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360(6):573–587
- 6.- Kirsten B et al. Use of Common Medications and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(7):1564-95
- 7.- Thomas P et al. Statin Prescriptions and Breast Cancer Recurrence Risk: A Danish Nationwide Prospective Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1461–1468
- 8.- Long A et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:560-7
- 9.- Andrews EB. The US Postmarketing Surveillance Study of Adult Osteosarcoma and Teriparatide: Study Design and Findings From the First 7 Years. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012; 27 (12): 2429-2437
- 10.- Food and Drug Administration (FDA), in collaboration with the National Cancer Institute (NCI). Methodological Considerations in Evaluation of Cancer as an Adverse Outcome Associated With Use of Non-Oncological Drugs and Biological Products in the Postapproval Setting en <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM412817.pdf>. Consultado el 9/11/2015

TABLA 1. Notificaciones de neoplasia de mama malignas y no especificadas: Número de notificaciones espontáneas y porcentaje respecto al total de notificaciones recibidas con cada medicamento

Medicamentos	Neoplasia de mama maligna y no especificada N (%)	Total Notificaciones espontáneas N
Inhibidores del factor de necrosis tumoral L04AB	40	
ETANERCEPT	14 (1,26)	1108
ADALIMUMAB	13 (1,13)	1153
INFLIXIMAB	12 (0,64)	1871
CERTOLIZUMAB	1 (1,20)	83
GOLIMUMAB	1 (1,75)	57
Hormonas paratiroides y análogos H05AA	13	
TERIPARATIDA	13 (1,05)	1233
Inmunosupresores selectivos L04AA	12	
CICLOSPORINA	3 (0,43)	697
LEFLUNOMIDA	3 (0,81)	372
NATALIZUMAB	2 (0,78)	255
ALEFACEPT	1(100)	1
ABATACEPT	1(1)	100
FINGOLIMOD	1(0,58)	171
TERIFLUNOMIDA	1(5,56)	18
ALEMTUZUMAB	1(2,08)	48
Otros fármacos sistémicos para enfermedades obstructivas de las vías aéreas R03DX	8	
OMALIZUMAB	8 (3,86)	207
Análogos del ácido fólico L01BA	6	
METOTREXATO	6 (0,55)	1092
Taxanos L01CD	5	
PACLITAXEL	5 (0,47)	1068
Progestágenos, derivados estrogénicos G03DC	4	
TIBOLONA	4 (2,45)	163
Contraceptivos intrauterinos G02BA	4	
LEVONORGESTREL	4 (0,93)	430
Inhibidores de interleukina L04AC	4	
USTEKINUMAB	4 (2,29)	175

La teriparatida está contraindicada en pacientes con tumores óseos o con metástasis de tumores óseos, aunque los datos preclínicos de carcinogénesis ósea en algunos de los estudios realizados en animales no se han confirmado en la clínica. También se ha planteado la hipótesis de su potencial papel en el desarrollo de las metástasis óseas en el cáncer de mama⁹.

La discusión sobre el papel de los inmunosupresores en el cáncer en general y en el cáncer de mama en particular es compleja. Se ha descrito incremento de riesgo de cáncer en pacientes trasplantados, en infecciones como el VIH y en pacientes con enfermedades autoinmunes. En este contexto resulta difícil discernir el papel de los inmunosupresores: si son espectadores inocentes (confusión por indicación), si es por una posible interacción con otros medicamentos, si son causantes directos, o causantes indirectos porque incrementan el riesgo de determinadas infecciones.

La carcinogénesis es una RAM difícil de evaluar en la clínica. Son necesarios estudios con más

pacientes de los que se suelen incluir en la fase preautorización y en el caso del cáncer de mama estos pacientes tendrían que ser mujeres. También se precisan periodos de exposición y de seguimiento mayores que los que en la actualidad se exigen para autorizar un medicamento. Aunque la notificación espontánea no es el método ideal para esta RAM, de latencia larga y en general de mecanismo fisiopatológico desconocido, en el momento actual es la base de la farmacovigilancia posautorización¹⁰.

La notificación espontánea sirve para generar señales, que deben ser confirmadas posteriormente con estudios epidemiológicos, especialmente para RAM relativamente prevalentes, como ocurre en el caso del cáncer de mama femenino y los medicamentos de uso predominantemente en mujeres en edad postmenopáusica, que coinciden con los periodos de mayor incidencia del cáncer de mama.

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Mirabegrón (▼Betmiga): Nuevas recomendaciones sobre el riesgo del aumento de la presión arterial

Se ha distribuido una carta entre los profesionales sanitarios para informar acerca de los casos graves de hipertensión y aumento de la presión arterial en pacientes en tratamiento con mirabegrón, medicamento indicado para el tratamiento sintomático de la vejiga hiperactiva. Las recomendaciones incluidas en dicha comunicación han sido las siguientes:

- El uso de mirabegrón está contraindicado en pacientes con hipertensión grave no controlada, definida como presión arterial sistólica =180 mm Hg y/o presión arterial diastólica =110 mm Hg.
- Se deberá tomar la presión arterial antes de iniciar el tratamiento y controlarla regularmente durante este, especialmente en pacientes con hipertensión.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo asociada al uso de bisfosfonatos (ácido alendrónico, ácido alendrónico+ colecalciferol, ácido clodrónico, ácido etidrónico, ácido ibandrónico, ácido neridrónico, ácido pamidrónico, ácido risedrónico, ácido tiludrónico, ácido zoledrónico)

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha revisado la información procedente de notificación espontánea, ensayos clínicos y publicaciones en la literatura científica sobre los casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos. Esta revisión ha concluido que la aparición de osteonecrosis del conducto auditivo externo asociada a la administración de bisfosfonatos se ha notificado muy raramente, principalmente asociada con tratamientos de larga duración.

Los posibles factores de riesgo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia, existiendo además otros factores de riesgo locales como infección o traumatismo.

Se debe considerar la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos incluyendo infecciones de

oído crónicas. Por ello, se considera necesario advertir a los pacientes que notifiquen cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento con bisfosfonatos.

Las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos afectados serán actualizados para incluir esta nueva información.

Hipertensión pulmonar asociada a la administración de leflunomida

La posible asociación de hipertensión pulmonar (HP) relacionada con el uso de leflunomida se identificó mediante casos de sospechas de reacciones adversas recibidos por notificación espontánea. Posteriormente, se amplió la información analizando los posibles casos procedentes de la base de datos de seguridad del Titular de la Autorización de Comercialización, estudios clínicos y preclínicos, registros de pacientes de HP y la literatura científica.

Teniendo en cuenta la información procedente de estas fuentes, así como de la conocida asociación entre leflunomida y casos de enfermedad pulmonar intersticial, se ha considerado que existe suficiente evidencia que apoya una relación de causalidad entre la HP y el uso de leflunomida.

El PRAC ha recomendado una nueva actualización de la ficha técnica y prospecto para incluir los casos de hipertensión pulmonar asociados al uso de leflunomida.

Publicación de la Segunda Edición del Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos (PRAN) e Informe Anual

El objetivo del Plan es dar una respuesta integral desde una perspectiva multisectorial al importante problema de salud pública que supone la resistencia a los antibióticos. El enfoque holístico del Plan permite tener una visión global del problema abarcando tanto el ámbito de la medicina humana como veterinaria. Este Plan da, además, cumplimiento a los requerimientos de la Comisión Europea y del Consejo de Europa.

El PRAN, auspiciado y coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios cuenta con la

colaboración activa de seis ministerios (Sanidad, Agricultura, Economía, Interior, Defensa y Educación), todas las comunidades autónomas y más de 190 profesionales de la salud humana y veterinaria, pertenecientes a un total de 60 sociedades científicas, organizaciones colegiales, universidades y asociaciones profesionales.

En la página web de la AEMPS en el apartado de Publicaciones están disponibles:

- Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Segunda edición 2015
- Informe Anual del Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Julio 2014-Julio 2015

Información sobre prevención de riesgos: materiales informativos de seguridad

Nueva sección en la que se puede consultar información adicional sobre medidas de prevención de riesgos específicos para medicamentos concretos.

Se incluyen los materiales autorizados a partir de septiembre de 2015, pudiéndose consultar por medicamento o principio activo, así como a través del Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA), dentro del

icono  (información adicional) localizado junto a la ficha técnica y prospecto del medicamento.

Denosumab (▼Xgeva®): medidas establecidas para minimizar el riesgo de osteonecrosis mandibular

La carta informa a los profesionales sanitarios acerca de la reciente revisión europea realizada en relación con la efectividad de las medidas de minimización del riesgo de osteonecrosis mandibular (ONM) asociada a la administración de denosumab. Como consecuencia de dicha revisión se ha recomendado actualizar la información del producto para reflejar el conocimiento actual sobre dicha patología y para optimizar la minimización de este riesgo. Entre las modificaciones que se han

introducido se incluye la nueva contraindicación de uso de denosumab en pacientes que presenten lesiones debidas a cirugía dental u oral sin cicatrizar. Asimismo se ha considerado necesario facilitar una tarjeta de información a los pacientes con el objeto de que éstos conozcan tanto el riesgo de ONM como las precauciones a tomar para minimizarlo.

**Inhibidores SGLT2 (▼Invokana (canagliflozina), ▼Forxiga (dapagliflozina), ▼Xigduo (dapagliflozina / metformina) y ▼Jardiance (empagliflozina)):
Riesgo de cetoacidosis diabética durante el tratamiento con inhibidores SGLT2**

A través de esta carta se ha informado a los profesionales sanitarios de los casos graves de cetoacidosis diabética, algunos sin hiperglucemia asociada, ocurridos en pacientes en tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Asimismo se aportan recomendaciones con el objeto de prevenir un retraso en el diagnóstico y tratamiento de dicho cuadro clínico. La citada carta se encuentra en línea con la nota informativa MUH (FV) 7/2015, emitida por la AEMPS sobre este mismo asunto.

**Insulina lispro (Humalog KwikPen 200 unidades/ml):
Recomendaciones acerca del uso correcto con el fin de minimizar errores de medicación**

Esta carta ha sido distribuida con el objetivo de informar a los profesionales sanitarios acerca de la existencia de la nueva formulación de Humalog (Humalog KwikPen 200 unidades/ml), que se añade a la que ya existía de 100 unidades/ml. Se acompaña asimismo de una comunicación dirigida a los pacientes explicando con detalle tal circunstancia.

Para evitar errores de medicación derivados de un uso incorrecto de Humalog KwikPen 200 U/ml, en la carta se describen las medidas de precaución que deberán adoptarse cuando se use esta nueva formulación, que son

fundamentalmente las siguientes:

Insulina lispro 200 U/ml solución inyectable SOLO debe administrarse utilizando la pluma precargada de Humalog 200 U/ml (KwikPen).

La transferencia de la insulina lispro desde el Humalog KwikPen 200 U/ml a un sistema diferente de administración de insulina puede conducir a una sobredosis e hipoglucemia grave.

Es importante que los pacientes que utilizan Humalog KwikPen 200 U/ml sean conscientes de este riesgo, y se les deben dar instrucciones para que NO transfieran la insulina desde el Humalog KwikPen 200 U/ml a una jeringa o bomba de insulina para su administración.

Para facilitar el reconocimiento de la nueva formulación y evitar confusiones con formulaciones precedentes, en la carta se recogen además las características tanto de la pluma como del cartonaje exterior de Humalog KwikPen 200 unidades/ml.

Donepezilo y rabdomiolisis

Recientemente ha concluido la evaluación europea realizada en torno a la posible relación existente entre la administración de donepezilo y la aparición de rabdomiolisis.

Durante dicha evaluación se ha puesto de manifiesto que, aunque la rabdomiolisis puede ser una complicación del síndrome neuro-léptico maligno, ambas reacciones adversas pueden ocurrir de manera independiente tras la administración del citado principio activo. Durante la evaluación realizada se observó que la rabdomiolisis aparecía más frecuentemente al inicio del tratamiento con donepezilo o tras llevar a cabo aumentos de dosis.

Se va a proceder a actualizar la ficha técnica y el prospecto de todos los medicamentos con donepezilo para incluir esta nueva información.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP) y lupus eritematoso cutáneo subagudo

Ha finalizado la evaluación europea que se ha estado llevando a cabo

sobre los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP) y su posible relación con casos de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA).

La asociación temporal entre la aparición de los casos de LECSA y la administración del IBP, la presentación y tipo de lesiones, la mejoría del paciente tras la suspensión del medicamento y la reaparición del cuadro clínico tras su reintroducción, así como el número de publicaciones asociadas, sugieren la posible asociación entre la administración de IBP y la aparición de LECSA.

En consecuencia, se van a actualizar las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con estos principios activos para incluir esta reacción adversa. Asimismo se incluirá en la información del producto la recomendación de solicitar ayuda médica si el paciente presenta síntomas sugestivos de esta patología.

Registro de la AEMPS de centros sanitarios que realicen un uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados

La AEMPS ha habilitado este registro para que los centros sanitarios que hagan un uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados puedan comunicarle su actividad. Este registro permitirá a la AEMPS conocer la situación actual y orientar actuaciones futuras en este campo.

Información a los solicitantes sobre el procedimiento de presentación de solicitudes de autorización de uso de medicamentos de terapia avanzada

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado en la nota informativa [MUH, 14/2015](#) de la publicación en su página web del procedimiento para la solicitud de autorización de uso de medicamentos de terapia avanzada, según lo establecido en el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.

Las notas informativas completas están disponibles en:

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

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

http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm

Puede suscribirse a la información de seguridad en:

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

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- Medicamentos sujetos a seguimiento adicional, identificados con el triángulo negro, todas las reacciones adversas.
- 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

Dirigir la correspondencia a
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Área de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios
Sudir. Gral. de Inspección y Ordenación Farmacéutica
Dir. Gral. de Inspección y Ordenación

C/ Espronceda, 24 – 4ª Planta – 28003 MADRID – Tfno. 91 370 2809/17 – Fax 91 335 2560
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)

8Yd"@[U: "A!%, %d% -'

Suscripción gratuita en:

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

o en:

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

Notificación electrónica en <https://www.notificaram.es/TipoNoti.aspx?com=13>

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.



Comunidad de Madrid

www.madrid.org



Esta versión forma parte de la Biblioteca Virtual de la

Comunidad de Madrid y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.



comunidad.madrid/publicamadrid

Biblioteca virtual