

ÍNDICE

1. Enfermedad Renal Crónica y RAM
2. MRAM. Despliegue
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos



MRAM: Nuevo módulo para notificar en AP-Madrid, HCIS, SELENE, MUP

1992 - 2023

Ya no se edita versión impresa del Boletín RAM

Suscripción a versión electrónica gratuita en:

Seguridad medicamento Sanidad Madrid

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

o en:

Seguridad medicamento Salud Madrid

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



Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

NOTIFICA RAM

<https://www.notificaram.es/>

Comité de Redacción:

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



GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE SANIDAD



agencia española de medicamentos y productos sanitarios

1



1

Enfermedad Renal Crónica y RAM

La detección precoz de la enfermedad renal crónica (ERC) es una prioridad sanitaria para establecer estrategias de prevención de la progresión a estadios avanzados de la enfermedad y de las complicaciones cardiovasculares¹, pero lo es también para la planificación de las actividades terapéuticas farmacológicas de cualquier tipo, porque su presencia incrementa el riesgo de reacciones adversas, limita las opciones terapéuticas y aumenta su complejidad, al precisar pautas, dosis y monitorización diferentes a las que se requerirían si la función renal fuera normal².

En este artículo se revisa si en las notificaciones de Madrid consta este antecedente personal y cómo son los casos notificados en los que consta el antecedente personal de insuficiencia renal crónica.

NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS EN PACIENTES CON ERC EN MADRID

Desde 1992 hasta el 5 de noviembre de 2025 en la base nacional FEDRA, desde Madrid, se han registrado 796 casos espontáneos en los que constan los términos preferentes del diccionario MedDRA (PT) "Enfermedad renal crónica" o "Enfermedad renal terminal" como antecedentes personales o en la indicación de los medicamentos codificados en las notificaciones.

Es el 1,01% del total de las 78.377 notificaciones espontáneas registradas desde Madrid en ese periodo.

En la tabla 1 aparecen las características de estos casos. Son mujeres el 38%, hombres el 60%, en el 1,7% de los casos el sexo del paciente es desconocido. En el 95% de los casos está registrada la edad, con una mediana de 76 años (rango intercuartil de 61 a 84 años). Se han notificado 13 casos en menores de 18 años, siendo uno de ellos un lactante menor de 1 año.

Los casos han sido notificados por médicos (73,5%), farmacéuticos

(10,8%), ciudadanos (4,3%) o enfermeros (1,6%). Un 13,3% de los casos son notificados por profesionales sanitarios no especificados y hay 3 casos en los que el notificador es desconocido.

Hay 43 (5,4%) casos en los que la enfermedad renal crónica, recogida como antecedente personal del caso, se ha considerado un factor contribuyente para la RAM notificada.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son la insuficiencia renal aguda y las hemorragias.

En la tabla 2 y en la tabla 3 aparecen los medicamentos más frecuentemente implicados en estos dos tipos de reacciones adversas.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las notificaciones recibidas en Madrid en pacientes en los que consta enfermedad renal crónica es menor de lo que sería esperable por la prevalencia de la ERC en la población adulta española, que es del 15% y en el caso del estadio 3A, el más prevalente, del 10%¹; Sin embargo, sólo consta en el 1% de las notificaciones recibidas en Madrid.

Ni las características demográficas, en cuanto a edad y sexo, ni el tipo de reacciones adversas más frecuentemente notificadas, ni los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados, difieren de los estudios epidemiológicos, que también recogen el predominio de los hombres y de la población de más de 65 años en los pacientes con ERC. Estos estudios también concluyen que en estos pacientes las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son la insuficiencia renal aguda y las hemorragias^{1,2}.

El bajo registro de la enfermedad renal crónica en las notificaciones de Madrid, como antecedente personal relevante para evaluar una reacción adversa a un medicamento, es aún más

importante, dado que, aunque la prevalencia en población adulta sea del 15%, hay que tener en cuenta que la frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos es mayor en estos pacientes que en la población general y que se incrementa según va disminuyendo el filtrado glomerular².

En las recomendaciones de la Comunidad de Madrid se recoge que es fundamental registrar en la historia clínica el diagnóstico y el estadio de la ERC y además comunicárselo al paciente. De este registro depende alcanzar el objetivo de aumentar la seguridad del paciente al disminuir las reacciones adversas a medicamentos, evitando los que estén contraindicados y, en el resto, adecuando la dosis y la pauta a su filtrado glomerular cuando sea necesario. Por eso también se recomienda establecer alertas en la prescripción de los medicamentos que requieran ajuste de dosis según filtrado glomerular³.

Por tanto, recordamos a los notificadores que en el campo de observaciones del formulario de notificación es importante incluir este antecedente personal, si está presente, junto a los que ya se incluyen habitualmente como antecedentes personales que puedan incrementar el riesgo de una reacción adversa o ser una posible causa alternativa a la misma, porque además, este antecedente personal habrá sido indispensable para la selección del tipo de tratamiento farmacológico, la dosis y la pauta terapéutica, así como para la planificación de los posibles controles para vigilar la seguridad del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gorostidi M. et al. Prevalencia de la enfermedad renal crónica en España. Impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. Nefrología 2018; 38(6): 606-615.
2. Laville SM. et al. Kidney Function Decline and Serious Adverse Reactions in Patients with CKD. AJKD 2024; 83(5): 602-614.
3. Recomendaciones sobre la detección, seguimiento y criterios de derivación de la ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. Edición 2. Ed. Comunidad de Madrid. Junio 2024. Edición 2. ISBN: 978-84-451-4140-3

Tabla 1. Características de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica, tipo de reacciones adversas más frecuentemente notificadas en Madrid.

	Casos n	%
Edad		
< 18	13	1,63
Adulto	233	29,27
> 65	531	66,71
Desconocida	19	2,39
Sexo		
Mujer	303	38,26
Hombre	479	60,18
Desconocido	14	1,76
Gravedad		
Mortal	66	8,29
En peligro la vida	79	9,92
Precisa ingreso	446	56,03
Prolonga ingreso	44	5,53
Medicamento relevante	191	23,99
No grave	108	13,57
Desenlace		
Recuperado o en recuperación	530	66,58
Recuperado con secuelas	12	1,51
No recuperado	55	6,91
Desconocido	113	14,20
Mortal	66	8,29
Reacciones Adversas		
Insuficiencia renal aguda (SMQn)	145	18,22
Hemorragias (SMQn)	129	16,21
Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico (HLGT)	72	9,05
Enfermedades epidérmicas y dérmicas (HLGT)	63	7,91
Anemias no hemolíticas y depresión medular (HLGT)	62	7,79
Arritmias ventriculares y parada cardíaca (HLT)	17	2,14
Infecciones por coronavirus (HLT)	17	2,14
Miopatías	17	2,14
Nefritis NCOC (HLT)	17	2,14
Trombocitopenias (HLT)	16	2,01
Coagulopatías (HLT)	15	1,88

Tabla 2. Medicamentos implicados más frecuentemente en las reacciones adversas hemorrágicas en pacientes con enfermedad renal crónica en Madrid.

	Casos n	%
Hemorragias (SMQn)		
B01-Agents antitrombóticos	101	78,29
B01AA-Antagonistas de la vitamina K	33	25,58
B01AB-Grupo de la heparina	26	20,16
B01AC-Inhibidores de la agregación plaquetaria, heparina excl.	26	20,16
B01AF-Inhibidores directos del factor Xa	24	18,60
B01AE-Inhibidores directos de la trombina	3	2,33
L04-Inmunosupresores	5	3,88
H02-Corticosteroides para uso sistémico	4	3,10

Tabla 3. Medicamentos implicados más frecuentemente en las reacciones adversas de insuficiencia renal aguda en pacientes con enfermedad renal crónica en Madrid.

	Casos n	%
Insuficiencia renal aguda (SMQn)		
C03-Diuréticos	33	22,76
C09-Agents que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	26	17,93
L04-Inmunosupresores	19	13,10
J05-Antivirales de uso sistémico	13	8,97
L01-Agents antineoplásicos	12	8,28
J01-Antibacterianos para uso sistémico	12	8,28
M01-Antiinflamatorios y antirreumáticos	11	7,59
C10-Agents modificadores de los lípidos	8	5,52
N02A-Opioides	5	3,45
A10BK-Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)	5	3,45

SMQn: Standard MedDRA Query narrow. HLGT: Término de alto nivel agrupado del diccionario MedDRA. HLT: Término de alto nivel del diccionario MedDRA. NCOC: No clasificado bajo otro concepto.

MRAM: Despliegue

El pasado día 26 de enero se comenzó a pilotar la nueva aplicación MRAM para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda y, una vez probado, se irá extendiendo su acceso al resto de hospitales con sistema de historia clínica SELENE y a continuación a los hospitales que utilizan HCIS, a Atención Primaria a través de AP-Madrid, y al SUMMA-112, picando desde la historia clínica electrónica de un paciente en el icono correspondiente (Figura 1).

MRAM es una aplicación destinada a todos los profesionales sanitarios que puedan tener conocimiento de que un paciente ha podido presentar una reacción adversa a un medicamento y consideren que es útil notificarla al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV). Su principal objetivo es facilitar aún más la notificación de estas sospechas de RAM al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, mediante una solución más segura, ágil y rápida, que permite enviar las notificaciones directamente desde la historia clínica electrónica de los pacientes a la base nacional FEDRA.

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas es el principal método para identificar RAM no conocidas previamente en los medicamentos ya comercializados, a través del análisis epidemiológico de las notificaciones recibidas, lo que en farmacovigilancia se conoce como "generación de señales". Estas señales de potenciales nuevos riesgos son evaluadas conjuntamente por todas las agencias europeas de medicamentos que, si lo consideran necesario, adoptarán las medidas oportunas de minimización de riesgos que se aplicarán posteriormente en cada uno de los pacientes que reciban esos medicamentos.

Como continuación a los artículos de los dos números anteriores del Boletín RAM, vamos a comenzar revisando las últimas pestañas del módulo MRAM, "Datos Paciente" y "Datos Notificador" y dedicaremos el resto del artículo a recordar algunos aspectos generales y reforzar algunos puntos de especial interés en el uso de MRAM.

Pestañas de "Datos Paciente" y "Datos Notificador"

En MRAM, tanto los datos del notificador como los del paciente se cumplimentarán automáticamente. Los datos de notificador serán aquellos correspondientes al perfil

del profesional sanitario asignado al login desde el que se accedió a la historia clínica del paciente, por tanto, no son modificables ni editables. La edad del paciente no es modificable, puesto que se calcula automáticamente teniendo en cuenta la fecha de nacimiento y la primera fecha de reacción adversa que se registre en la notificación. Sin embargo, el peso y la talla corresponderán a los últimos registrados como tal en AP-Madrid, por lo que estos dos campos son editables y modificables, permitiendo su actualización en caso necesario. Su modificación afectará únicamente a la notificación, nunca a la historia clínica del paciente.

Para recordar respecto a la notificación de sospechas de RAM en general

- Es de interés notificar las reacciones adversas graves, pero sobre todo las que pueden generar una señal, es decir, las desconocidas y las que ocurren con medicamentos recientemente comercializados o en los que se ha producido algún cambio de uso (nuevas indicaciones o nuevo posicionamiento terapéutico, nuevas vías, nuevas dosis, nueva posología...etc).
- Se notifican sospechas de RAM, lo que significa que son problemas de salud en los que se piensa que un medicamento puede ser la causa, porque la secuencia temporal es compatible y se han descartado otras posibles causas alternativas.
- Puede ser preferible esperar a notificar hasta tener el resultado de alguna

prueba de interés o conocer la evolución del paciente, para evitar tener que completar la información posteriormente.

Para recordar respecto al módulo MRAM

• **Guardar borrador:** Es recomendable guardar borrador de vez en cuando, para asegurarse de no perder información ya registrada por problemas de conexión o caducidad de la sesión (caduca a los 15 minutos de inactividad). Una vez que un caso de sospecha de RAM está en borrador, cada vez que se acceda a MRAM desde la historia del paciente será visible para cualquier profesional sanitario, pero solo podrá ser modificada y enviada por el profesional que la creó.

• **Enviar a FEDRA:** Sólo se habilitará este botón cuando los datos mínimos estén cumplimentados (valoración de la gravedad, al menos una reacción y al menos un medicamento sospechoso o dos en interacción).

• **Reacciones adversas e indicaciones:** Estos campos de texto tienen detrás el diccionario MedDRA. Al escribir en estos campos busca por contiene y por más de una palabra incompleta, sin distinguir mayúsculas y minúsculas, ni tildes. Al enlazar con la versión en español del diccionario MedDRA a nivel de término preferente (PT), no reconoce la mayoría de las siglas que se utilizan en nuestro medio, por ejemplo, DRESS o EPOC, por lo que se aconseja utilizar la combinación de inicio de palabras como "pulm obst" o "eosi sist" para que ofrezca el término preciso que se busca (Figura 2). En caso de no encontrar el término que buscamos, permite escribir en texto libre. El campo de Reacción adversa no se debe utilizar para describir el caso, sólo para incluir signos, síntomas, diagnósticos o síndromes. La descripción se debe cumplimentar en el campo de Observaciones.

• **Medicamentos:** Es importante tener en cuenta que "Medicamento prescrito" se refiere, en el caso de las vacunas, a aquellas registradas en Atención Primaria y, para el resto de medicamentos, aquellos registrados en el Módulo único de prescripción (MUP). Por tanto, aunque el paciente los reciba por prescripción médica, hay muchos medicamentos que no se

Figura 1. Icono de MRAM desde el que se accederá al módulo de notificación.



Figura 2. Ejemplo de búsqueda en el campo de Reacción.

Datos de la reacción

Descripción reacción*

hemorra gastro

Gastroenteritis hemorrágica

Hemorragia anastomótica gastrointestinal

Hemorragia de pólipo gastrointestinal

Hemorragia del tracto gastrointestinal inferior

Hemorragia del tracto gastrointestinal superior

Hemorragia gastroduodenal

Hemorragia gastroesofágica

Hemorragia gastrointestinal

Hemorragia gastrointestinal crónica

Hemorragia gastrointestinal neonatal

Hemorragia por úlcera gastrointestinal

Malformación vascular gastrointestinal hemorrágica

Profilaxis de hemorragia por varices gastroesofágicas

encontrarán en el desplegable de prescritos, como por ejemplo toda la medicación recibida o dispensada en el hospital. Esos medicamentos se deben cumplimentar marcando "Medicamento no prescrito", en el que el campo de Medicamento está vinculado al Nomenclator como apoyo para la cumplimentación, pero permite escribir en texto libre.

Esperamos que en el futuro MRAM pueda conectarse con otros registros de medicación, por ejemplo, de la medicación que el paciente recoge en el hospital, que se le administra en el hospital, o de todas las vacunas independientemente del lugar donde se haya vacunado el paciente. Mientras tanto, si no se conoce la marca realmente recibida, se debe escribir el principio activo en texto libre sin seleccionar del Nomenclátor una marca, especialidad, presentación o producto concretos.

• **Fechas:** No se pueden escribir en texto, todas las fechas se deben seleccionar de calendario, pues solo así la aplicación podrá realizar todos los cálculos que permiten la cumplimentación automática de los campos.

• **Ningún dato que se modifique en MRAM se modificará a través de este módulo en la historia clínica** del hospital, de Atención Primaria, en el Módulo Único de Prescripción o en el registro de vacunaciones. Si se desea actualizar algún dato en las fuentes originales o se detecta algún error que se desea corregir, se deberá realizar en la propia aplicación de origen,

independientemente de lo que se registre en MRAM.

Notificaciones del paciente

En esta pestaña de MRAM se ven todas las notificaciones de sospechas de RAM que están en borrador o enviadas a FEDRA desde MRAM de ese paciente. Por tanto, si al acceder a MRAM desde la historia clínica del paciente vemos que una sospecha de RAM que pensábamos notificar ya está enviada a FEDRA por otro profesional, se puede visualizar, y si se considera que existe información adicional de interés, enviarla al correo electrónico del Centro de Farmacovigilancia cfv.cm@salud.madrid.org haciendo constar el número de la notificación original. Desde el Centro de Farmacovigilancia modificaríamos la información recogida en FEDRA.

• **Ninguna notificación enviada a FEDRA se puede borrar ni editar**, al igual que no se borra un juicio clínico recogido en un informe o en un episodio, aunque posteriormente cambie porque la evolución del paciente o alguna prueba lo modifica.

• **La información de una Notificación en MRAM no equivale a un diagnóstico de RAM.**

Corresponde al juicio clínico realizado por un profesional sanitario en un momento concreto de la atención recibida por el paciente. Si el diagnóstico final se viera modificado, porque se recibieran pruebas en contra de la causalidad del medicamento o por la evolución del paciente, la información de sospecha de RAM ya registrada y enviada a FEDRA no se podría modificar, como ya se ha comentado. Existen otros campos en las historias clínicas electrónicas donde se deben registrar las RAM, las alertas o los Antecedentes de RAM en el paciente.

MRAM no tiene como objetivo sustituir ni modificar estos sistemas de registro.

Notificaciones del profesional sanitario

Un notificador puede acceder a todas las notificaciones que ha registrado en MRAM en cualquier paciente, ya se encuentren en Borrador o hayan sido enviadas a FEDRA.

Para ello hay que picar en MRAM sin tener seleccionado un paciente concreto y picar en la Pestaña "Sospechas de RAM notificadas".

Esta pantalla presenta un listado de las notificaciones registradas por el propio notificador y dispone de un Buscador que permite filtrar por múltiples campos, entre ellos reacción adversa, medicamento, fechas o si se ha enviado o no a FEDRA y ordenar por todos ellos (Figura 3).

De esta forma se facilita encontrar, por ejemplo, notificaciones que han quedado en Borrador a la espera de alguna prueba o de la evolución del paciente y que deseamos completar y/o enviar a FEDRA, aunque no se recuerden los datos de identificación del paciente.

Toda la información necesaria sobre el funcionamiento de MRAM está disponible en la [intranet](#), incluyendo el manual del usuario, un curso completo con casos clínicos en formato vídeo, una presentación resumida y un video tutorial.

Desde el Centro esperamos que esta nueva herramienta sea de utilidad y os facilite el trabajo, necesitamos vuestra colaboración en la difusión de este nuevo módulo y estamos a vuestra disposición para cualquier duda o problema que pueda surgir.

Figura 3. Pantalla de Notificaciones del profesional sanitario en MRAM.

Sospechas de RAM notificadas

Sospechas de RAM > Sospechas de RAM notificadas

Última conexión: 04/02/2026 12:19:40

Búsqueda avanzada

Selecciona Columna

Estado RAM

Reacción adversa

Medicamento

Notificador

Centro

Fecha de la RAM

Fecha Registro

Buscar

	Notificador	Centro	Fecha de la RAM	Fecha Registro	Fecha envío	Estado RAM	Estado FEDRA	Acciones
SEID 1 MG JS, 40 JS, 1 MG ORAL JS	Maria	HOSPITAL	01/12/2025	18/12/2025	18/12/2025	Registrada	Entregado	
OL 500 MG 12 JS SABLES/LIOTABS	Maria	HOSPITAL	08/11/2025	18/12/2025	18/12/2025	Registrada	Entregado	
6 Inflamación en la zona de vacunación	Maria	HOSPITAL	18/11/2024	18/12/2025	18/12/2025	Registrada	Entregado	
2 Citolisis hepática	Maria	HOSPITAL	20/03/2024	11/12/2025	-	Borrador	No enviado	

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Clozapina: actualización de las recomendaciones de los controles hematológicos.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha revisado la evidencia científica disponible sobre el riesgo de neutropenia y agranulocitosis asociado al tratamiento con clozapina, concluyendo que:

La aparición de neutropenia es más frecuente durante el primer año de tratamiento y, en pacientes sin episodios previos, se reduce progresivamente tras dos años.

En pacientes sin neutropenia, la frecuencia de los controles hematológicos debe reducirse tras el primer año a cada 12 semanas hasta los 24 meses, y a una vez al año a partir de ese momento.

Se recomienda que los análisis se basen en el recuento absoluto de neutrófilos y se elimina el requisito de realizar el recuento leucocitario.

La ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contienen clozapina se actualizarán para reflejar esta nueva información además de las siguientes medidas:

- Se limita el uso a pacientes con recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) en la población general y $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) en pacientes con neutropenia étnica benigna confirmada.
- Si durante el tratamiento, el RAN disminuye entre $1500\text{-}1000/\text{mm}^3$ se realizarán controles hematológicos al menos 2 veces por semana hasta que se normalice dentro de ese mismo rango.
- Si se produce neutropenia leve que posteriormente se estabiliza o resuelve, los controles RAN deberán realizarse mensualmente durante todo el tratamiento.
- Los controles de RAN deben realizarse inmediatamente si aparecen signos o síntomas de infección y considerarse en pacientes de edad avanzada y tras la adición de ácido valproico a la clozapina, especialmente durante el período inicial.
- Si el RAN es menor de $1000/\text{mm}^3$, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento.

Clozapina – PHM, DRESS, interacción con valproico y apendicitis.

Los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto una asociación entre el desarrollo de procesos hematológicos malignos (PHM) y el tratamiento con clozapina, relación que depende tanto de la dosis acumulada como de la duración del tratamiento. En un estudio de cohortes, el riesgo absoluto de desarrollar un PHM fue de 61 casos por cada 100.000 personas-año en los pacientes tratados con clozapina, frente a 41 casos por cada 100.000 personas-año en aquellos que recibieron otros medicamentos antipsicóticos. Esto equivale al 0,7 % en los usuarios de clozapina frente al 0,5 % en el grupo que recibió otros tratamientos antipsicóticos, a lo largo de un periodo de seguimiento medio de 12,3 años. Una alta exposición acumulada a clozapina se asoció a una razón de probabilidades ajustada (RPA o adjusted Odds Ratio, aOR) de 3,35 (IC del 95 %: 2,22-5,05), lo que indica que tenían más del triple de probabilidades de desarrollar un PHM, una vez considerados otros factores que podrían influir en el riesgo. Por otra parte, una duración del tratamiento igual o superior a 5 años mostró una RPA de 2,94 (IC del 95 %: 2,07-4,17), lo que significa que estos pacientes tenían casi tres veces más probabilidades de desarrollar un PHM que en el grupo comparador. Asimismo, para el linfoma se observó una relación con la dosis acumulada, con una RPA de 4,06 (IC del 95 %: 2,60-6,33) en el mismo umbral de dosis acumulada que el grupo comparador, lo que refleja un aumento aún mayor del riesgo a dosis más elevadas. Se desconoce hasta qué punto el seguimiento hematológico de los pacientes tratados con clozapina puede influir en estas estimaciones.

Se han notificado casos de síndrome de reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que puede ser potencialmente mortal, en relación con el tratamiento con clozapina. Es fundamental informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas del DRESS y realizar una vigilancia clínica estrecha. Si se manifiestan signos y síntomas compatibles con esta reacción, el tratamiento con

clozapina debe interrumpirse de forma inmediata, valorar un tratamiento alternativo y no reanudar el tratamiento con clozapina en ningún momento.

El tratamiento concomitante con clozapina y ácido valproico puede incrementar el riesgo de neutropenia y miocarditis inducidas por clozapina. Si es necesario el uso concomitante de clozapina y ácido valproico, se recomienda llevar a cabo controles exhaustivos.

Finalmente, se añade apendicitis, incluida la apendicitis perforada, entre los posibles trastornos relacionados con los efectos anticolinérgicos de la clozapina.

Azatioprina: SERP, interacción con alopurinol, colestasis del embarazo, pelagra y otros.

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) en pacientes tratados con azatioprina. Se deberá realizar un estudio de diagnóstico por imagen a aquellos pacientes que presenten síntomas indicativos de SERP tales como cefalea, alteración del estado mental, convulsiones, hipertensión y alteraciones visuales. En caso de diagnosticar SERP, se recomienda un control adecuado de la presión arterial y de las convulsiones, así como la interrupción inmediata del tratamiento con azatioprina. La mayoría de los casos notificados se resolvieron tras la interrupción del tratamiento y la instauración de la terapia adecuada.

Se han notificado casos con desenlace mortal en pacientes tratados de forma concomitante con azatioprina y alopurinol.

Ocasionalmente se han notificado casos de colestasis del embarazo asociados al tratamiento con azatioprina. Un diagnóstico precoz y la interrupción del tratamiento con azatioprina pueden minimizar el impacto en el feto. En caso de confirmarse la colestasis del embarazo, hay que realizar una evaluación del beneficio materno y del impacto en el feto.

Los fármacos análogos de las purinas, como azatioprina y mercaptopurina, pueden interferir con la vía de metabolización de la niacina, ocasionando un déficit de ácido nicotínico conocido como pelagra. Se

han notificado casos de pelagra con el uso de azatioprina, especialmente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica. En pacientes que presenten erupción pigmentada localizada, gastroenteritis y déficits neurológicos extensos, incluido el deterioro cognitivo, hay que considerar el diagnóstico de pelagra. Se debe iniciar un tratamiento con suplementos de niacina/nicotinamida, y considerar la reducción de la dosis o la interrupción de la azatioprina.

Se incluye pelagra como reacción adversa.

Se añade disfunción cardíaca entre los síntomas de manifestaciones idiosincráticas de hipersensibilidad, y se identifican el temblor y la sialoadenitis como reacciones adversas.

Atenolol, metoprolol: interacción con sulfonilureas.

Los betabloqueantes podrían aumentar aún más el riesgo de hipoglucemia grave cuando se usan concomitantemente con sulfonilureas. Por ello, hay que recomendar a los pacientes diabéticos que controlen cuidadosamente sus niveles de glucosa en sangre.

Bisoprolol/ ácido acetilsalicílico, bisoprolol/hidroclorotiazida: hipoglucemia.

Los betabloqueantes pueden incrementar aún más el riesgo de hipoglucemia grave cuando se utilizan concomitantemente con sulfonilureas. Es importante advertir a los pacientes diabéticos que controlen cuidadosamente sus niveles de glucosa en sangre.

Bosentan: hepatitis autoinmune.

Se han notificado casos de hepatitis autoinmune cuya frecuencia de aparición se considera rara, pudiendo afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas. La latencia puede variar de unos meses a años.

Ciltacabtagene autoleucel, idecabtagene vicleucel, tisagenlecleucel: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Se han notificado casos de reactivación del virus de John Cunningham, que provoca leucoencefalopatía multifocal progresiva, en pacientes tratados con ciltacabtagene autoleucel, idecabtagene vicleucel o tisagenlecleucel y que también habían recibido tratamiento previo con otros medicamentos inmunosupresores. Algunos de los casos con ciltacabtagene autoleucel y

tisagenlecleucel tuvieron un desenlace mortal.

Domperidona: feocromocitoma.

Se añade como contraindicación la confirmación o sospecha de feocromocitoma debido al riesgo de episodios graves de hipertensión.

Dexketoprofeno/tramadol: abuso, dependencia y síndrome de Kounis.

Antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno-tramadol, debe acordarse con el paciente la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan de interrupción del mismo. Durante el tratamiento, se recomienda mantener un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis si es necesario. Cuando un paciente ya no necesite el tratamiento, puede ser aconsejable reducir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. Si el control del dolor es inadecuado, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente.

La tolerancia, la dependencia física y psicológica, y el trastorno por consumo de opiáceos (TCO) pueden desarrollarse tras la administración repetida de opiáceos como tramadol. Aunque el uso repetido de medicamentos con tramadol puede provocar drogodependencia incluso a dosis terapéuticas, una dosis más alta y una duración más prolongada del tratamiento con opiáceos pueden aumentar el riesgo de desarrollar TCO. El abuso o mal uso intencionado de dexketoprofeno-tramadol puede provocar sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar un TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el abuso de alcohol), en consumidores actuales de tabaco o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes y durante el tratamiento, el paciente también debe ser informado sobre los riesgos y signos de TCO. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Los profesionales sanitarios deberán realizar seguimiento de los pacientes para detectar signos de comportamiento de búsqueda de

fármacos (por ejemplo, solicitudes de reposición demasiado tempranas). Esto incluye la revisión de opiáceos y psicofármacos concomitantes (como las benzodiazepinas). En el caso de pacientes con signos y síntomas de TCO, debe considerarse la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

El uso concomitante de dexketoprofeno-tramadol con otros medicamentos sedantes como gabapentinoides (gabapentina y pregabalina), benzodiazepinas o fármacos relacionados puede dar lugar a sedación, depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma y/o muerte.

Adicionalmente, se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con dexketoprofeno.

Hidromorfona, tapentadol, codeína: trastorno por consumo de opiáceos.

La administración repetida de opiáceos puede provocar el desarrollo de tolerancia y dependencia física o psicológica, incluso cuando se emplean dosis terapéuticas, pudiendo provocar un trastorno por consumo de opioide (TCO).

El riesgo de desarrollar dependencia varía en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis administrada y la duración del tratamiento. Una dosis más elevada y una mayor duración del tratamiento con opiáceos pueden incrementar la probabilidad de desarrollar TCO.

Antes de iniciar el tratamiento con hidromorfona, tapentadol o codeína, se debe acordar con el paciente una estrategia que contemple la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan para la finalización de este. Esta planificación se debe alinear con las pautas de la terapia para control del dolor incluyendo información al paciente sobre los riesgos asociados y los signos del TCO. Durante el tratamiento, el médico y el paciente deben mantener un contacto frecuente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar la interrupción o ajustar la dosis si es necesario. En caso de que el paciente ya no requiera tratamiento con hidromorfona, tapentadol o codeína, se aconseja una reducción gradual de la dosis para prevenir la aparición de síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente.

El tratamiento con hidromorfona, tapentadol o codeína no debe prolongarse más tiempo del necesario.

Se deberá vigilar a los pacientes tratados con codeína para detectar signos de conducta relacionada con la búsqueda de fármacos. Esto incluye la revisión de los opioides y los fármacos psicoactivos usados de forma concomitante (como las benzodiazepinas) y en el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, considerarse la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

El abuso o el uso indebido intencional de hidromorfona puede conllevar consecuencias graves como sobredosis o muerte. El riesgo de desarrollar TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias, incluido el alcohol, en fumadores o en personas con antecedentes de otros trastornos de salud mental, tales como depresión mayor, ansiedad o trastornos de la personalidad.

Tapentadol: interacción con anticolinérgicos y sobredosis mortal.

La administración concomitante de tapentadol con medicamentos anticolinérgicos o con actividad anticolinérgica (p. ej., antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares, medicamentos contra el Parkinson) puede provocar un aumento de los efectos adversos anticolinérgicos.

Los síntomas de sobredosis con tapentadol incluyen desde la depresión respiratoria hasta la parada respiratoria que puede ser mortal.

Codeína: Apnea del sueño, hiperalgesia, Interacción con gabapentinoides, alteraciones hepatobiliares.

Apnea del sueño

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El consumo de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dependiente de la dosis. En los pacientes que presenten ACS, considere la posibilidad de reducir la dosis total de opioides.

Hiperalgesia

En caso de un control insuficiente del dolor en respuesta a un aumento de la dosis de codeína, se debe

considerar la posibilidad de hiperalgesia inducida por opioides. Puede estar indicada la reducción de la dosis o la revisión del tratamiento.

Interacción con gabapentinoides

El uso concomitante de codeína con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.

Trastornos hepatobiliares, pancreatitis y disfunción del esfínter de Oddi

La codeína puede causar disfunción y espasmos del esfínter de Oddi, aumentando así el riesgo de síntomas de las vías biliares y pancreatitis. Se recomienda administrarla con precaución en pacientes con pancreatitis y enfermedades de las vías biliares

Levetiracetam: embarazo.

La evidencia disponible sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos en el útero a monoterapia con levetiracetam es limitada. No obstante, los datos de dos estudios observacionales basados en registros poblacionales realizados en gran parte sobre el mismo conjunto de datos de países nórdicos y que incluyen a más de 1.000 niños nacidos de mujeres con epilepsia expuestos prenatalmente a monoterapia con levetiracetam no sugieren un aumento del riesgo de trastornos del espectro autista ni de discapacidad intelectual en comparación con los niños nacidos de mujeres con epilepsia no expuestos a un fármaco antiepiléptico durante la gestación. El tiempo medio de seguimiento de los niños del grupo de levetiracetam fue inferior al del grupo no expuesto a fármacos antiepilépticos.

Pegzilarginasa: novedades en las reacciones de hipersensibilidad.

Tras la comercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluso en pacientes tratados con administración subcutánea que habían recibido previamente un tratamiento antihistamínico. Las reacciones se produjeron generalmente con las primeras dosis, pero también pueden aparecer más adelante durante el tratamiento. En casos graves, puede ser necesario suspender la administración y realizar tratamiento con adrenalina.

Asimismo, se incluye disnea como uno de los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad.

Roxadustat: infarto cerebral.

Se ha observado un aumento rápido en los valores de hemoglobina en algunos casos de accidentes cerebrovasculares.

En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que no reciben diálisis, el grupo de roxadustat presentó una incidencia global de acontecimientos de enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central (SNC) superior al de placebo (3,9 % vs 2,4%), así como una tasa de incidencia ajustada en el seguimiento también superior (2,3 vs 1,8). El infarto cerebral mostró una incidencia superior en el grupo de roxadustat, en comparación con placebo (0,6 % frente a 0,4 %).

En pacientes con ERC sometidos a diálisis, la incidencia global de acontecimientos de enfermedades vasculares isquémicas del SNC fue comparable entre el grupo de tratamiento con roxadustat (4,8 %) y el grupo de control activo (4,2 %) y la tasa de incidencia por cada 100 paciente-años de exposición fue de 2,8 frente a 2,2, respectivamente. El accidente cerebrovascular isquémico mostró una incidencia un 0,2 % superior en el grupo de roxadustat, en comparación con el comparador activo (0,8 % frente a 0,6 %).

El infarto cerebral se incluye como reacción adversa para roxadustat.

Vacuna con virus vivos contra la varicela (Varilrix, Varivax) o contra el sarampión, las parotiditis, la rubeola y la varicela (Priorix Tetra): aspecto nuevo sobre el riesgo conocido de encefalitis.

Se han notificado casos de encefalitis durante el uso poscomercialización de vacunas de virus vivos atenuados contra la varicela. En algunos casos se han observado desenlaces mortales, particularmente en pacientes inmunodeprimidos. Se debe indicar a los individuos vacunados o a sus padres o cuidadores que busquen atención médica ante la aparición de síntomas compatibles con encefalitis, como pérdida o reducción de los niveles de consciencia, convulsiones o ataxia, acompañados de fiebre y cefalea.

Vacuna varicela (Varilrix).

Se eliminan ciertas recomendaciones para la administración de Varilrix con el fin de evitar recomendar un periodo de espera entre la interrupción de la terapia inmunosupresora/quimioterapia y la

administración de vacunas vivas atenuadas que pudiera resultar demasiado corto.

La AEMPS informa de que no existe evidencia de una relación causal entre el uso de paracetamol durante el embarazo y el autismo en niños.

Tras la publicación el pasado 22 de septiembre de una nota de prensa por parte de la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos anunciando la posible asociación entre el uso de paracetamol durante el embarazo y diagnósticos posteriores de autismo o trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la AEMPS informa de que el paracetamol puede utilizarse para reducir el dolor o la fiebre durante el embarazo, siempre que exista una necesidad clínica, siguiendo la recomendación de utilizar la dosis eficaz más baja, durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

Los datos disponibles no han encontrado ninguna relación causal entre el uso de paracetamol durante el embarazo y el autismo u otros trastornos del neurodesarrollo.

Acexamato de zinc*: reacciones adversas hematológicas y neurológicas.

En tratamientos de larga duración con acexamato de zinc hay que considerar la posibilidad de que se reduzcan los niveles de cobre en sangre. Se recomienda realizar un seguimiento analítico periódico que incluya vigilancia hematológica, determinación de lipoproteínas y análisis de orina a fin de detectar las manifestaciones tempranas de la deficiencia de cobre, tales como alteraciones de la médula ósea (anemia, leucopenia, neutropenia, bicitopenia o síndrome mielodisplásico), mielopatía y neuropatía periférica se incorporan como reacciones adversas. Asimismo, los médicos deben estar atentos a los síntomas sensoriales y motores, así como a los signos que potencialmente puedan indicar neuropatía incipiente o mielopatía.

Bupropión: reacciones cutáneas graves.

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con bupropión, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET),

pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP, por sus siglas en inglés), y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). Estas reacciones pueden comprometer la vida del paciente o resultar mortales.

Hay que advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de estas reacciones y realizar un seguimiento estrecho para detectarlas. Ante la sospecha de SCAR hay que suspender de inmediato el tratamiento con bupropión y considerar un tratamiento alternativo, según corresponda. Si el paciente desarrolla una SCAR, el tratamiento no se debe reiniciar en ninguna circunstancia.

Caspofungina: falta de eficacia con membranas de poliacrilonitrilo.

En pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo renal (TSR) continuo, la utilización de membranas derivadas de poliacrilonitrilo (por ejemplo, durante hemofiltración o hemodiafiltración) puede provocar la adsorción de caspofungina, disminuyendo su eficacia terapéutica. El incremento de la dosis puede no evitar este efecto, por lo que se recomienda utilizar una membrana extracorpórea alternativa o emplear otro medicamento antifúngico. La ineficacia del tratamiento puede conllevar un agravamiento de la infección y aumentar el riesgo de desenlace mortal.

Ciclosporina: lactancia.

La ciclosporina se excreta en la leche materna normalmente en cantidades bajas, aunque los niveles pueden variar. Con las concentraciones habituales de ciclosporina en sangre materna, se estima que un lactante alimentado totalmente con leche materna no recibiría normalmente más del 2 % de la dosis ajustada al peso de la madre. En la mayoría de los casos, la ciclosporina no fue detectable en la sangre de los lactantes. Sin embargo, a pesar de que la concentración en leche materna era baja, en algunos casos se han registrado concentraciones sanguíneas que oscilan desde niveles detectables hasta niveles terapéuticos.

El seguimiento de los lactantes expuestos a ciclosporina a través de la leche materna no ha evidenciado reacciones adversas. No obstante, no

se recomienda el uso de ciclosporina durante la lactancia materna, incluso a dosis bajas, dado que se desconocen los riesgos de la exposición a largo plazo.

Dinutuximab beta: síndrome hemolítico urémico atípico.

Se han notificado casos de síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) en pacientes que recibieron dinutuximab beta, algunos casos con desenlace mortal. Se deben vigilar los signos y síntomas del SHUa y, si se confirma el diagnóstico, tratar de inmediato y suspender el tratamiento con dinutuximab beta de forma permanente.

Disodiohidrógeno fosfato/ fosfato de sodio dihidrógeno, fosfato sódico (formulaciones para administración rectal): Desequilibrios electrolíticos.

El uso de estos medicamentos conlleva un riesgo de niveles elevados de sodio y fosfato en sangre y de disminución de los niveles de calcio y potasio, pudiendo provocar hipernatremia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipopotasemia, que pueden manifestarse como tetania e insuficiencia renal.

Osimertinib: reactivación del virus de la hepatitis B.

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) puede producirse en pacientes tratados con osimertinib que, en algunos casos, puede desencadenar hepatitis fulminante, insuficiencia hepática o muerte. Hay que realizar seguimiento de los pacientes con serología positiva para el VHB con el fin de detectar signos clínicos o parámetros de laboratorio compatibles con la reactivación del VHB mientras reciben el tratamiento. En los pacientes que desarrollen reactivación del VHB hay que suspender el tratamiento y tratar de acuerdo con las guías clínicas.

Somatogon: lipoatrofia.

El sitio de inyección debe rotarse en cada administración para prevenir la lipoatrofia.

Testosterona: interacción con inhibidores SGLT-2, microembolia pulmonar.

El tratamiento concomitante de testosterona e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) se ha asociado a un mayor riesgo de eritrocitosis. Dado que ambas sustancias pueden elevar de

forma independiente los niveles de hematocrito, es posible un efecto acumulativo. Por ello, se recomienda vigilar los niveles de hematocrito y hemoglobina en los pacientes que reciben ambos tratamientos.

Las presentaciones inyectables oleosas con testosterona deben administrarse exclusivamente por vía intramuscular y de forma muy lenta. La microembolia pulmonar de soluciones oleosas puede, con una frecuencia muy baja, producir signos y síntomas como tos, disnea, malestar general, hiperhidrosis, dolor torácico, mareo, parestesia o síncope. Estas reacciones son reversibles y pueden producirse durante o justo después de la inyección, por lo que se debe vigilar al paciente en ambos momentos para su detección precoz. El tratamiento suele ser de apoyo, por ejemplo, mediante la administración de oxigenoterapia.

Formulaciones tópicas de testosterona: hay que recomendar a los pacientes que lleven ropa que cubra la zona de aplicación en todo momento, con el fin de evitar la transferencia accidental a otras personas, así como a animales de compañía.

Tezacaftor/ivacaftor: trasplante a los 6 meses de tratamiento, insomnio y ansiedad.

Se han notificado casos de insuficiencia hepática que han requerido trasplante en los primeros 6 meses de tratamiento, tanto en pacientes con enfermedad hepática avanzada preexistente como sin ella.

Si un paciente presenta signos o síntomas de daño hepático, hay que interrumpir el tratamiento y determinar las transaminasas y la bilirrubina total. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que reanuden el tratamiento tras la interrupción.

Asimismo, es importante vigilar la aparición de ansiedad o insomnio como síntomas de una posible depresión.

Tiocolchicósido/Paracetamol: embarazo.

El uso de métodos anticonceptivos se debe prolongar en mujeres durante 1 mes después de suspender el tratamiento y se contraindica en hombres que no deseen utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y los 3 meses posteriores a la interrupción del mismo.

Toxina botulínica tipo A: botulismo iatrogénico.

Se han notificado casos de botulismo iatrogénico tras la administración de

productos que contienen toxina botulínica. Es importante advertir a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata si experimentan signos o síntomas compatibles con la diseminación del efecto de la toxina botulínica, especialmente si se presentan alteraciones de la deglución, el habla o la respiración.

En caso de diseminación de la toxina, el paciente debe ser vigilado médicamente para detectar síntomas de debilidad muscular excesiva o parálisis muscular.

Crysvita (burosumab): riesgo de hipercalcemia grave.

Se han notificado casos de elevación del calcio sérico, incluida hipercalcemia grave, y/o de la hormona paratiroidea en pacientes tratados con burosumab. En particular, se ha observado hipercalcemia grave en pacientes con hiperparatiroidismo terciario.

No se debe administrar burosumab en pacientes que presenten hipercalcemia de moderada a grave ($> 3,0$ mmol/L) hasta que esta se haya tratado y resuelto adecuadamente.

La monitorización de los pacientes tratados con burosumab debe incluir:

- Niveles de calcio sérico: antes del inicio del tratamiento, tras 1-2 semanas del inicio y de los ajustes de dosis y posteriormente cada 6 meses durante el tratamiento (cada 3 meses en niños de 1 a 2 años).
- Niveles de hormona paratiroidea: cada 6 meses (cada 3 meses en niños de 1 a 2 años).

Factores como el hiperparatiroidismo, la inmovilización prolongada, la deshidratación, la hipervitaminosis D o la insuficiencia renal pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia.

Amlodipino / atorvastatina: interacción con daptomicina.

La administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., atorvastatina) y daptomicina puede aumentar el riesgo de miopatía y/o rhabdomiólisis. En pacientes que estén tomando daptomicina, hay que valorar la suspensión temporal del tratamiento con amlodipino/atorvastatina, a menos que los beneficios de la administración concomitante superen los riesgos. Si no es posible evitar la administración concomitante, hay que monitorizar los niveles de creatina quinasa de 2 a 3 veces por semana, y realizar una vigilancia estrecha para detectar cualquier signo o síntoma de miopatía.

Adicionalmente, se incluye reacción liquenoide entre las reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Bictegravir sodio; emtricitabina; tenofovir alafenamida fumarato (Biktarvy): interacción con zinc, excreción en leche materna y aumento de peso.

La administración simultánea con zinc puede reducir las concentraciones plasmáticas de bictegravir. Por ello, se recomienda administrar Biktarvy al menos 2 horas antes de administrar medicamentos orales o suplementos que contengan zinc o, como alternativa en mujeres embarazadas, 6 horas después. También se pueden administrar junto con alimentos en cualquier momento.

Adicionalmente, según los datos publicados, tenofovir alafenamida se excreta en la leche materna en niveles bajos, estimándose que la dosis relativa en lactantes es inferior al 0,1 % de la dosis materna ajustada por peso.

Por último, se incluye aumento de peso entre las reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Efanesoctocog alfa (Altuvect): reacciones anafilácticas.

Se han comunicado reacciones anafilácticas entre las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico asociada al tratamiento con Altuvect. Es importante informar a los pacientes sobre los signos iniciales que pueden indicar una reacción de este tipo, entre los que se incluyen prurito, náuseas y vómitos.

Gabapentina: miastenia gravis, abstinencia.

Gabapentina debe utilizarse con precaución en pacientes con miastenia gravis, ya que se han notificado casos de exacerbación de esta enfermedad.

Asimismo, se han observado síntomas de abstinencia tras la reducción de la dosis, tanto en tratamientos a corto como a largo plazo con gabapentina. Es fundamental informar al paciente sobre este riesgo desde el inicio del tratamiento.

Prednisona: parálisis periódica tirotóxica.

La parálisis periódica tirotóxica (PPT) puede presentarse en pacientes con hipertiroidismo y con hipopotasemia inducida por prednisona. Es importante sospechar PPT ante la aparición de signos o síntomas de debilidad muscular, especialmente en pacientes con hipertiroidismo.

Ante la sospecha de PPT, se debe realizar un control inmediato de los niveles de potasio en sangre y

proceder a su corrección para restablecer los valores normales.

Trimetoprima: reacciones cutáneas graves.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales, en asociación con el tratamiento con trimetoprima.

Hay que informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de estas reacciones y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. Ante la aparición de signos o síntomas compatibles, hay que interrumpir el tratamiento con trimetoprima inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo, según corresponda.

Si el paciente ha desarrollado una reacción adversa cutánea grave, no se debe reanudar el tratamiento.

Además, se añaden DRESS y alucinaciones como reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Por otra parte, trimetoprima está contraindicado durante el primer trimestre del embarazo. Los estudios en animales han mostrado un efecto teratogénico y los datos epidemiológicos han mostrado un aumento del riesgo de aborto espontáneo y malformaciones congénitas (como defectos del tubo neural, fisuras orales y defectos cardiovasculares) en hijos de madres tratadas con trimetoprima durante el primer trimestre del embarazo. Se considera que el mecanismo de acción está relacionado con la interferencia en el metabolismo de los folatos. Durante el segundo y tercer trimestre, su uso debe evitarse a menos que sea clínicamente necesario.

Ácido tranexámico: reacciones renales, erupción fija medicamentosa y errores en la administración.

Se incluyen los problemas renales de aparición repentina debido a la muerte del tejido de la parte externa del riñón (necrosis cortical renal aguda) y la erupción fija medicamentosa entre las reacciones adversas identificadas para los medicamentos que contienen ácido tranexámico.

Adicionalmente, en el caso de las formulaciones inyectables de ácido tranexámico, se recuerda que solo se debe administrar por vía intravenosa. El uso intratecal, epidural,

intraventricular e intracerebral está contraindicado.

Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo casos con desenlace mortal, tras la administración accidental de ácido tranexámico por vía intratecal. Entre las manifestaciones descritas se encuentran dolor intenso en la espalda, los glúteos y las extremidades inferiores, mioclonos, convulsiones generalizadas y arritmias cardíacas.

Los profesionales sanitarios deben ser conscientes del riesgo de confusión entre el ácido tranexámico y otros medicamentos inyectables administrados por vía intratecal, especialmente cuando se emplean en el mismo procedimiento que el ácido tranexámico, ya que puede dar lugar a su administración intratecal accidental.

Se debe tener cuidado y garantizar la vía de administración correcta. Se recomienda a los profesionales sanitarios que las jeringas que contienen ácido tranexámico sean etiquetadas con la vía de administración intravenosa y el nombre del medicamento.

Clomipramina: cataplejía y alteraciones cardíacas.

En caso de retirada repentina del medicamento, los pacientes con cataplejía pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas, incluido el estado catapléjico.

Los datos procedentes de registros sanitarios suecos que incluyen a 1.029 mujeres expuestas a clomipramina durante el primer trimestre de embarazo no sugieren un aumento del riesgo de anomalías congénitas globales. Sin embargo, sí se observó mayor riesgo de desarrollar algún defecto cardíaco congénito (2/100 frente a 1/100), siendo la asociación más fuerte para los defectos septales ventriculares o auriculares.

Se incluyen miocardiopatía e insuficiencia cardíaca entre las reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Datopotamab deruxtecan (Datroway) (no comercializado): reacción anafiláctica.

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas graves con datopotamab deruxtecan. Se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes por si presentan reacciones de hipersensibilidad/alérgicas, que pueden tener el mismo cuadro clínico que una reacción relacionada con la perfusión. Se aconseja disponer de

medicamentos para tratar dichas reacciones, así como de equipo de emergencia. En caso de reacción grave de hipersensibilidad, se debe interrumpir de forma inmediata y permanente el tratamiento.

Epcoritamab (Tepkinly): hipogammaglobulinemia.

Se han notificado casos de hipogammaglobulinemia en pacientes tratados con epcoritamab, por lo que los niveles de inmunoglobulina deben monitorizarse antes y durante el tratamiento. Se recomienda que los pacientes sean tratados de acuerdo con las guías clínicas, teniendo en cuenta las medidas de prevención de infecciones y la profilaxis antimicrobiana.

Además, se añade linfocitosis hemofagocítica (HLH) entre las reacciones adversas asociadas a este medicamento. En caso de confirmarse, la administración de epcoritamab debe interrumpirse de manera definitiva.

Olipudasa alfa (Xenpozyme): reacciones anafilácticas.

En pacientes con hipersensibilidad grave, se puede considerar llevar a cabo un procedimiento de desensibilización a Xenpozyme.

Se han notificado reacciones anafilácticas en pacientes pediátricos tanto en los estudios clínicos como en la fase de poscomercialización, identificándose en algunos casos con anticuerpos IgE anti-olipudasa alfa. Aunque un régimen de desensibilización personalizado permitió a ciertos pacientes reanudar el tratamiento a largo plazo con la dosis de mantenimiento recomendada, también hubo casos en los que la desensibilización no resultó eficaz y fue necesario interrumpir el tratamiento debido a reacciones anafilácticas antes de alcanzar la dosis de mantenimiento.

Prazepam (no comercializado): precaución en edad avanzada.

El prazepam debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada debido al riesgo de sedación o debilidad musculoesquelética que incrementa el riesgo de caídas. Se debe administrar una dosis reducida a los pacientes de edad avanzada.

Retifanlimab (Zynyz) (no comercializado): reacciones inmunes mediadas.

En pacientes con enfermedades autoinmunes (EAI) preexistentes, los datos obtenidos de estudios observacionales sugieren que el riesgo de reacciones adversas inmunes mediadas tras el tratamiento

con inhibidores del punto de control inmunitario puede ser mayor en comparación con el riesgo de pacientes sin EAI preexistentes. Además, los brotes de las EAI subyacentes fueron frecuentes, aunque la mayoría fueron leves y manejables. Sin embargo, los datos específicos para retifanlimab son escasos.

Rifampicina: interacciones y reacción paradójica.

La rifampicina está contraindicada en combinación con medicamentos fuertemente afectados por su potencial para inducir enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores, entre ellos: lurasidona, sofosbuvir, y los antirretrovirales cabotegravir, fostemsavir y lenacapavir. La potente inducción de CYP 3A4, P-gp y UGT1A1 por parte de la rifampicina provoca una disminución significativa de sus concentraciones plasmáticas, lo que puede comprometer su eficacia terapéutica.

Asimismo, se ha observado que, tras la mejoría inicial de la tuberculosis, los síntomas pueden empeorar de nuevo, lo que se denomina reacción paradójica al medicamento. Este diagnóstico debe establecerse tras descartar otras causas posibles, como el incumplimiento terapéutico, la aparición de resistencias, los efectos adversos del tratamiento contra la tuberculosis o la presencia de infecciones bacterianas o fúngicas secundarias. En los pacientes afectados, se ha detectado un deterioro clínico o radiológico de las lesiones tuberculosas ya existentes o el desarrollo de nuevas lesiones. Estas reacciones suelen presentarse durante las primeras semanas o meses desde el inicio del tratamiento. Los cultivos suelen ser negativos y estas reacciones no suelen indicar un fracaso terapéutico.

Aunque el mecanismo exacto de esta reacción paradójica no está claro, se sospecha que una respuesta inmunitaria exagerada es una posible causa. Ante la sospecha de ese cuadro, debe iniciarse, si procede, un tratamiento sintomático con el fin de suprimir la respuesta inmunitaria exagerada. Además, se recomienda mantener el régimen de tratamiento combinado previsto para la tuberculosis.

Es fundamental aconsejar a los pacientes que acudan al médico si sus síntomas empeoran. Los síntomas que aparecen suelen variar en función de los tejidos afectados. Entre los

posibles síntomas generales se incluyen tos, fiebre, cansancio, dificultad para respirar, dolor de cabeza, pérdida de apetito, pérdida de peso o debilidad.

Rocuronio: crisis hipertensiva.

Los datos poscomercialización han identificado casos de crisis hipertensiva temporalmente asociados a la administración de rocuronio en pacientes con feocromocitoma diagnosticado o latente, por lo que deberá utilizarse con precaución en estos pacientes.

Asimismo, se han notificado casos de hipersensibilidad tanto con rocuronio como con el complejo de sugammadex y rocuronio.

Selegilina: síndrome serotoninérgico y trastornos de control de los impulsos.

La selegilina no puede utilizarse en combinación con agonistas de la serotonina como sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, rizatriptán, lasmiditán, debido al riesgo de interacciones graves que pueden provocar un síndrome serotoninérgico.

Además, se incluyen los trastornos del control de los impulsos y compulsiones como ludopatía, hipersexualidad, gasto o compra compulsiva, atracones y alimentación compulsiva entre las reacciones adversas asociadas al uso de selegilina.

Sotatercept (Winrevair): derrame pericárdico.

Se han notificado casos de nueva aparición o de empeoramiento de derrames pericárdicos, incluido el taponamiento cardíaco, en pacientes tratados con sotatercept, incluso en situaciones de mejora o estabilidad de la hemodinámica de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). La mayoría de los casos se observaron en pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conjuntivo, derrame pericárdico preexistente, o con ambas condiciones; la mayoría de estos pacientes también recibían tratamiento con análogos de prostaciclina.

Captopril: síndrome de autoinmunidad a la insulina, angioedema

Se han notificado casos de síndrome de autoinmunidad a la insulina (SAI), incluidos episodios hipoglucémicos graves en pacientes tratados con captopril. Ante la sospecha de SAI, es necesario interrumpir el

tratamiento con captopril e iniciar el tratamiento adecuado.

Adicionalmente, se establece que el angioedema de aparición tardía asociado al uso de captopril puede manifestarse tras meses o años de tratamiento.

Cefditoreno: reacciones adversas cutáneas graves, interferencia con pruebas de cribado neonatal

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), entre ellas el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden ser potencialmente mortales.

Se recomienda informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de estas reacciones y realizar un seguimiento estrecho para su detección precoz. Ante la aparición de signos y síntomas compatibles con estas reacciones, será necesario suspender inmediatamente el tratamiento con cefditoreno y considerar un tratamiento alternativo, según corresponda. En caso de confirmarse la RACG, no debe reanudarse el tratamiento con cefditoreno en ningún momento.

El tratamiento con cefditoreno poco antes del parto puede producir un falso positivo en la prueba de cribado neonatal de acidemia isovalérica. Por ello, se recomienda incluir una prueba de cribado de segundo nivel en recién nacidos con resultado positivo cuando exista sospecha de falsos positivos.

Además, se añaden colitis pseudomembranosa y nefritis tubulointersticial entre las reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Dostarlimab (Jemperli): síndrome de Stevens-Johnson

Se han notificado casos de SSJ en personas tratadas con dostarlimab, y de NET en pacientes tratadas con inhibidores de PD-1.

Se recomienda informar a las pacientes de los signos y síntomas de las reacciones adversas cutáneas graves (RACGs) y aconsejarles que busquen atención médica de inmediato si experimentan alguno de esos signos o síntomas, así como realizar un seguimiento estrecho para detectar dichas reacciones. Ante la sospecha de RACGs, las pacientes deben ser derivadas a un especialista para su evaluación y tratamiento.

Isotretinoína (formulaciones orales): pustulosis exantemática generalizada aguda

Se han descrito casos de PEGA en pacientes tratados con isotretinoína oral.

Se recomienda informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones adversas cutáneas graves (RACGs) y aconsejarles que soliciten atención médica inmediata si presentan cualquiera de ellos. Ante la aparición de manifestaciones indicativas de una RACG, será necesario suspender el tratamiento de inmediato y considerar un tratamiento alternativo, según proceda. Si el paciente ha presentado una RACG como SSJ, NET o PEGA, no se deberá reanudar el tratamiento en ningún caso.

Adicionalmente, se incluye fisura anal entre las reacciones adversas asociadas a estos medicamentos.

Selpercatinib (Retsevmo): síndrome de Stevens-Johnson

Se han notificado casos de SSJ en pacientes tratados con selpercatinib.

Se recomienda advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de las RACGs y la necesidad de consultar a su médico inmediatamente si presentan cualquiera de ellos. Ante la aparición de manifestaciones que sugieran estas reacciones, será necesario suspender el tratamiento de inmediato y considerar un tratamiento alternativo.

En el caso de que el paciente haya desarrollado una RACG, como el SSJ, no se deberá reanudar el tratamiento en ningún caso.

Simvastatina: interacción con palbociclib y ribociclib

No se recomienda la administración concomitante de simvastatina con palbociclib, ya que esta combinación

puede aumentar el riesgo de rabdomiólisis

También se recomienda evitar la administración conjunta de simvastatina con ribociclib.

La AEMPS informa del riesgo de sobredosis accidental de paracetamol con soluciones orales pediátricas

Se han notificado reacciones adversas graves en población pediátrica por sobredosis accidental de paracetamol en solución oral, comúnmente conocidos como jarabes.

En algunos países, este tipo de medicamentos contienen una concentración diferente a la española.

Para evitar posibles errores de medicación, es fundamental verificar que el volumen (ml) de solución oral que se administra corresponde a la dosis de paracetamol adecuada para el paciente pediátrico, en función de su peso.

Es importante leer con atención y seguir las instrucciones del prospecto y, ante cualquier duda, consultar con un profesional sanitario.

La administración de dosis superiores a las recomendadas puede tener consecuencias graves, incluida toxicidad hepática potencialmente mortal.

Ante la administración accidental de una dosis superior a la recomendada, el paciente debe recibir atención médica incluso si no presenta síntomas.

El Consejo General de Colegios Farmacéuticos, en colaboración con la AEMPS.

Promueve la seguridad de los medicamentos con una campaña para fomentar que profesionales y pacientes notifiquen reacciones adversas. En https://www.farmaceuticos.com/noticias/el-consejo-general-de-colegios-farmaceuticos-promueve-la-seguridad-de-los-medicamentos-con-una-campana-para-fomentar-que-profesionales-y-pacientes-notifiquen-reacciones-adversas/?utm_source=hootsuite&utm_medium=RRSS&utm_term=&utm_content=&utm_campaign

Otras reacciones adversas incluidas en las FT.

PRINCIPIO ACTIVO	NUEVAS REACCIONES ADVERSAS
Apremilast (Otezla)	Ansiedad, cambios del estado de ánimo
Bosutinib*	Vasculitis cutánea
Nemolizumab (Nemludio) (No comercializado)	Penfigoide ampolloso
Bevacizumab	Microangiopatía glomerular oclusiva hialina
Citrato de sodio/lauril sulfoacetato de sodio y citrato de sodio/lauril sulfoacetato de sodio/sorbitol	Reacción anafiláctica
Dorzolamida	Fotofobia
Ribociclib (Kisqali)	Hepatitis autoinmune
Vancomicina	Síndrome de Kounis Anemia hemolítica Aumento de ALT y AST
Apalutamida	Neutropenia, agranulocitosis
Brexucabtagén autoleucel	Estado epiléptico
Dabrafenib, trametinib	Reacciones cutáneas asociadas a tatuajes
Pirtobrutinib	Aumento de las enzimas hepáticas
Voclosporina	Fatiga
Enfortumab	Trombocitopenia, neumonía (ambas en monoterapia o en combinación con pembrolizumab)
Nicotina (formulaciones orales y oromucosas)	Fibrilación auricular
Citarabina	Hidradenitis neutrofílica ecrina, Eritema del pabellón de la oreja
Linezolid	Hipoglucemia, lengua negra y pilosa
Telmisartán	Mareo

*Los cambios de la ficha técnica y prospecto son el resultado de la evaluación de la información de seguridad originada en el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H) gracias a las notificaciones realizadas por los profesionales sanitarios y la ciudadanía.

Las notas informativas completas están disponibles en:

<https://www.aemps.gob.es/comunicacion/notas-informativas-medicamentos-de-uso-humano/>
<https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/boletines-de-la-aemps/boletin-mensual-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano/>
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/>



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.



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
Subdir. Gral. de Inspección y Ordenación Farmacéutica
Dir. Gral. de Inspección y Ordenación Sanitaria
C/ Aduana, 29 - 1ª Planta - 28013 MADRID - Tfno. 913702809 / 17
Correo Electrónico: cfv.cm@salud.madrid.org
Seguridad Medicamento Sanidad Madrid
ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

Suscripción gratuita en:

Seguridad medicamento Sanidad Madrid (<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>)

o en:

Seguridad medicamento Salud Madrid (<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>)

Notificación electrónica en **Notifica RAM** (<https://www.notificaram.es/>)

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.

