



## Índice

1. Comunicación sobre riesgos de los medicamentos. Novedades
2. Alicia en el país de la Farmacovigilancia
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos
  - 3.1. Contrastes de gadolinio y Fibrosis sistémica nefrogénica
  - 3.2. Acetato de ciproterona y meningioma
  - 3.3. Fenitoina y S de Stevens-Johnson
  - 3.4. Estatinas y alteraciones del sueño, pérdida de memoria, disfunción sexual, depresión, enfermedad intersticial pulmonar
  - 3.5. Propiltiouracilo y toxicidad hepática grave
  - 3.6. Agonistas betaadrenérgicos y riesgo de isquemia miocárdica
  - 3.7. Antipsicóticos y enfermedad tromboembólica venosa
  - 3.8. Finasterida y cáncer de mama masculino
  - 3.9. Etravirina (Intelence®) y reacciones de hipersensibilidad graves
  - 3.10. Apomorfina y prolongación del QT
  - 3.11. Ceftriaxona y precipitados de calcio
  - 3.12. Vigabatrina y alteraciones del movimiento
  - 3.13. Prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos

### Suscripción gratuita en:

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

o en

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

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

#### Comité de Redacción:

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

## Comunicación sobre riesgos de los medicamentos. Novedades

# 1

### Seguridad de Vacunas frente a la Gripe A/H1N1v

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) está haciendo público, de forma periódica, un resumen de la información recogida en las **notificaciones de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)**<sup>1</sup> enviadas por los profesionales sanitarios con estas vacunas. Esta información se elabora a partir de las notificaciones que los Centros de Farmacovigilancia reciben, evalúan y cargan en la base nacional FEDRA.

### Cartas a los profesionales sanitarios

En la web de la AEMPS se han incluido las cartas de seguridad desde el 2007, con un buscador por fechas, principio activo y nombre comercial<sup>2</sup>.

Las cartas de seguridad son comunicaciones individualizadas que las compañías farmacéuticas envían directamente a los profesionales sanitarios para comunicar nueva información de seguridad importante (también conocidas como "Dear Doctor Letters" y actualmente como "Direct Healthcare Professional Communications" o "DHPC").

Este tipo de comunicaciones se realiza a iniciativa de las Autoridades Sanitarias o bien del propio Titular de la Autorización de Comercialización. Su contenido, así como todo el material complementario que en su caso pueda acompañar a la carta, el calendario de envío y el tipo de profesional sanitario al que se dirige, son acordados por el titular con la AEMPS (Art 10 RD 1344/2007 de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano).

Para diferenciar claramente este tipo de información de otras informaciones remitidas por las compañías farmacéuticas, en el sobre de las cartas de seguridad debe figurar la siguiente leyenda, en un rectángulo de color amarillo:

**Contiene información sobre seguridad de medicamentos. Texto revisado por la Agencia Española de Medicamentos y P.S.**

### Notas mensuales

Desde el mes de septiembre de 2009 los **Informes Mensuales**<sup>1</sup> de la AEMPS incluyen la información de seguridad contenida en los Informes Mensuales del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>2</sup>.

El **Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia**<sup>3</sup> es un grupo de expertos que se reúne mensualmente en la EMA que tiene como misión asesorar sobre la seguridad de los medicamentos autorizados en la Unión Europea. Cuando corresponde, proporciona recomendaciones de actuación al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA y a las Autoridades Competentes de los Estados Miembros de la Unión Europea.

El Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia es responsable de:

- Evaluar las posibles señales de alerta que derivan de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), entre otras las identificadas a partir de la base de datos de Farmacovigilancia de la Unión Europea EudraVigilance o de cualquier otra fuente, las bases epidemiológicas, los estudios y la literatura biomédica. EudraVigilance es la base que recopila los casos que envían los países miembros, recibidos a través de sus programas de notificación espontánea de sospechas de RAM.
- Asesorar sobre la confirmación y la cuantificación de los riesgos de los medicamentos y sobre las opciones de regulación.
- La Gestión de los riesgos, aconsejando sobre los planes de gestión de riesgos.
- Monitorizar las medidas de tipo regulatorio adoptadas y el resultado de dichas medidas

Además, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia establece el marco para los procedimientos y los métodos necesarios para la buena práctica de la vigilancia, promueve la comunicación y el intercambio de información entre la EMA y las autoridades competentes de los Estados Miembros, además de la cooperación internacional.

Puede que el resultado de sus análisis y discusiones sea concluir que es necesaria la adopción de medidas regulatorias; por ejemplo, un cambio en las dosis recomendadas o la advertencia de monitorizar determinados signos en los pacientes. Como consecuencia de estas medidas, la información del medicamento, es decir la ficha técnica (para los profesionales sanitarios) y el prospecto (para los pacientes) debe ser actualizada.

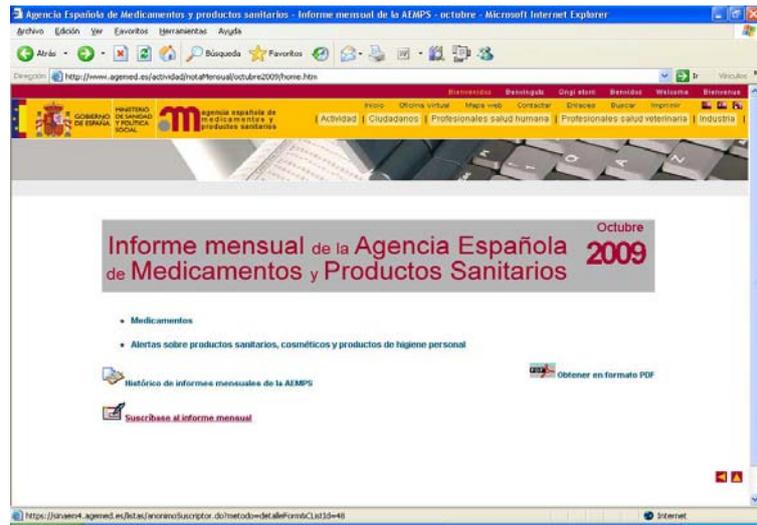
Las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia que afectan a medicamentos sometidos a procedimientos del CHMP son transmitidas a éste. Estos medicamentos son los autorizados por la Comisión Europea para toda la Unión Europea o los medicamentos autorizados a nivel nacional sometidos a arbitraje en la Unión Europea, generalmente por razones relevantes de salud pública. Cuando afectan a medicamentos autorizados por procedimientos nacionales las recomendaciones son transmitidas a las Autoridades Competentes de cada país.

El CHMP es el comité científico de la EMA para los medicamentos de uso humano y toma en consideración las recomendaciones de todos sus grupos de trabajo, incluido el de Farmacovigilancia, para adoptar sus conclusiones. Las conclusiones del CHMP son comunicadas a la Comisión Europea, que es la Autoridad Competente para adoptar las decisiones con carácter vinculante. Los resultados de los debates del CHMP se hacen públicos en sus informes mensuales.

Las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia que afectan a los medicamentos que no han sido autorizados por procedimiento centralizado, y por tanto han sido autorizados por los Estados Miembros, son tomadas en consideración por las Autoridades Competentes para adoptar las medidas que consideren oportunas, de acuerdo a la legislación de cada Estado.

En ocasiones, el nuevo riesgo identificado se considera que sobrepasa el beneficio que proporciona el medicamento y la medida de regulación que se necesita es la suspensión de comercialización, temporal o definitiva, de ese medicamento, y en ese caso se iniciará el procedimiento del CHMP.

De acuerdo con los Directores de las



Agencias de Medicamentos de los Estados Miembros de la Unión Europea, desde septiembre de 2009 se hacen públicos los Informes Mensuales del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia que incluyen las recomendaciones de este grupo a las Autoridades Competentes de los Estados Miembros para los medicamentos autorizados por procedimiento nacional, a no ser que estén sujetos a un procedimiento del Comité de Medicamentos de Uso Humano.

El Informe Mensual del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia se publica a la vez que el Informe Mensual del CHMP, el jueves de la semana siguiente a la reunión, en la página web de la EMA. Desde septiembre la Nota Mensual de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios incluye estas recomendaciones junto a las Alertas de Seguridad.

Las medidas adoptadas frente a los nuevos problemas de seguridad implican cambios en la prescripción, en la dispensación o en la administración de estos medicamentos, por lo que es de suma importancia que los profesionales sanitarios estén correctamente informados y los puedan incorporar a su práctica asistencial. Estas medidas de regulación están encaminadas a minimizar o prevenir estos posibles riesgos y varían desde la información a los pacientes para poder identificar lo antes posible el problema e intervenir adecuadamente, a medidas más restrictivas, como la contraindicación de uso en determinados grupos de población en los que se considera que el riesgo supera el beneficio del medicamento. Son problemas de seguridad en los que se ha considerado que siguen existiendo grupos de población y situaciones clínicas en las que estos medicamentos proporcionan más beneficios que riesgos, si se

llevan a cabo las medidas de prevención que se recomiendan.

En la identificación e incluso en la evaluación de alguno de estos nuevos riesgos juegan un papel determinante los casos notificados a través de los programas de notificación espontánea de sospechas de RAM, en España conocido como el programa de La Tarjeta Amarilla.

Para aquellos profesionales sanitarios que se preguntan para qué sirven esos minutos que dedican a cumplimentar una tarjeta amarilla y qué hacemos con las notificaciones que nos envían, es de suponer que será gratificante constatar que esos pocos minutos forman parte de una potente herramienta sanitaria que previene graves problemas de salud a la población de todo el mundo.

## Bibliografía

1. Informes sobre sospechas de reacciones adversas notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia Humana. En [http://www.aemps.es/profHumana/farmacovigilancia/infoReAdver\\_SEFV-H/home.htm](http://www.aemps.es/profHumana/farmacovigilancia/infoReAdver_SEFV-H/home.htm)
2. Cartas de seguridad a los profesionales sanitarios. En [http://www.aemps.es/profHumana/farmacovigilancia/cartas\\_segProfSani/home.htm](http://www.aemps.es/profHumana/farmacovigilancia/cartas_segProfSani/home.htm)
3. Informe Mensual de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en <http://www.agemed.es/actividad/notaMensual/historicoNotas.htm>
4. Informes Mensuales del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia en <http://www.emea.europa.eu/htms/human/phv/reports.htm>
5. Publication Policy for the Monthly Reports of the CHMP Pharmacovigilance Working Party. Doc. Ref. EMEA/CHMP/PhVWP/33965/2009. En <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phvwp/3396509en.pdf> (consulta realizada el 7-11-2009).

## Alicia en el país de la farmacovigilancia

Alicia sacó unas pastillas azules de uno de los dos botes, y se las tomó.

Se despertó debajo de una seta gigante, mirando al Sombrero Loco.

—¡Curioso y raro!—, observó Alicia.

—¿Alerta o señal?— contestó él.

—Yo desde luego no estoy en alerta, ni tampoco quiero alertar a nadie. Lo que quiero es enviar una señal de que estoy aquí por culpa de las pastillas azules.

—¡No puedes!— gritó el Sombrero Loco—. Porque no sabes por qué has llegado aquí.

—Idiota, no llegué aquí hasta que me tomé las pastillas. No hice nada más, así que tiene que ser por eso. Quiero notificarlo; ¡y también informar de tu actitud!

—Bueno, no te desmelenes— señaló él, viendo que el pelo se le despeinaba un poco— Lo que quieres hacer, ¿es una notificación espontánea, o la nueva «notificación pasiva estimulada»?

—Bueno, la notificación no se va a hacer si no la hago yo. Y *he pensado* con mucho cuidado, de verdad, lo que quiero escribir; así que no es espontánea. Estoy muy estimulada para escribirla, y desde luego *no* estoy nada pasiva. ¿No existe ningún otro tipo de notificación que pueda hacer, y que no sea una bobada?— Preguntó, enfadada— *Ya te lo he dicho*: quiero enviar una señal.

Al Sombrero Loco le brillaron los ojos. Soltó una carcajada histérica, doblándose hasta tocar el suelo con la cabeza. Luego se enderezó, tomó aliento, y consiguió tartamudear: —¡Una señal! ¿A q-q-qué llamas «señal»? ¡Ja, ja! ¡Te pillé! ¡Te pillé!

Alicia se quedó impresionada ante este brote maniaco: —¿Qué quieres decir?— preguntó.

—Hay una, y otra, y otra y otra— recitó entrecortadamente el Sombrero Loco—. Te lo digo, ¡atenta! Se llama «señal» a: —Y empezó a salmodiar<sup>1</sup>:

—La información notificada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando dicha relación es desconocida o no está bien documentada. — Y siguió:

—Es una notificación (o un conjunto de notificaciones) de un acontecimiento adverso que puede tener o no relación causal con uno o más medicamentos; sirve de alerta a los profesionales sanitarios, y debe ser estudiada con más profundidad.

Alicia se vio de repente el pelo en un espejo que había allí cerca; la melena se le había convertido en un enorme gato rojo. Gritó, porque el gato tenía cinco cabezas y muchas garras, que apuntaban en distintas direcciones a la vez.

—Soy el Gato-Comité— le dijo el gato, acomodándose brevemente antes de transformarse en diez gatos unidos por una cola multicolor.

El Sombrero Loco continuó:

—Una señal en farmacovigilancia es más que una simple asociación estadística. Es una hipótesis formulada junto con datos y razonamientos, pros y contras de la hipótesis, relacionados con el número de casos, la estadística, la clínica, la farmacología (propiedades farmacocinéticas, efectos, conocimiento previo) y la epidemiología, y también pueden tener que ver con hallazgos experimentales.

Se interrumpió un momento, distraído por un sonoro ronquido que venía de debajo de una mesa. Había allí un lirón durmiendo a pierna suelta; de pronto, abrió un ojo y sugirió quedamente:

—Campanitas del lugar, suenan... — Y volvió a dormirse.

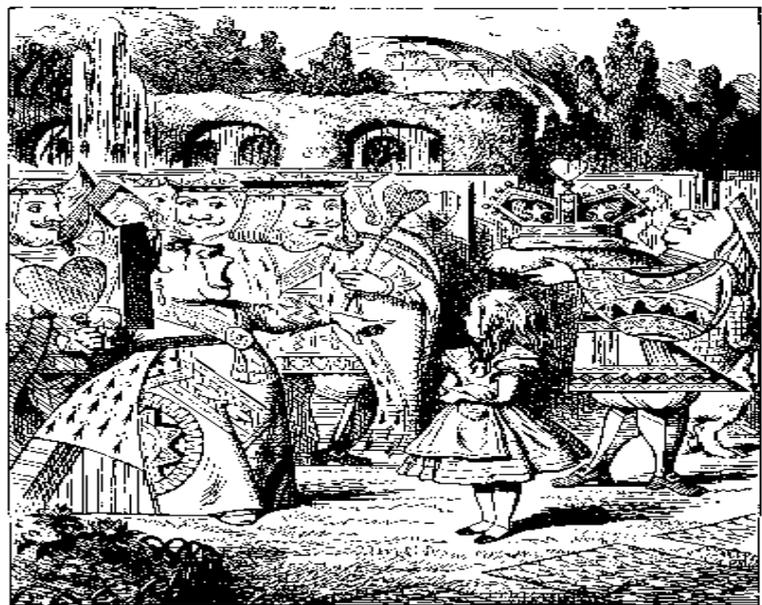
El Sombrero Loco continuó imperturbable, regodeándose en cada palabra:

—Es información que proviene de una o más fuentes (tanto observacionales como experimentales), y que sugiere una posible asociación causal no conocida hasta ese momento, o un nuevo aspecto de una asociación ya conocida, entre una intervención farmacológica y un acontecimiento o conjunto de acontecimientos relacionados con la misma, ya sean adversos o beneficiosos, que puede requerir atención por parte de las autoridades reguladoras, la sociedad o los profesionales sanitarios, y que se considera lo suficientemente probable como para justificar medidas de seguimiento y en su caso correctoras.

Se paró para tomar aliento.—Y todavía hay más...

—¡Que les corten la cabeza! ¡Una definición para mí, y otra para todos!— gritó la Reina de Corazones, que había aparecido rodeada de toda su Corte. Echó una amenazadora mirada en derredor, y su cortejo de farmacovigilantes se quitó de en medio rápidamente, escondiéndose entre la maleza.

Para entonces el Gato-Comité había crecido mucho, hasta envolver comple-



tamente la cabeza y los hombros de Alicia, con riesgo de asfixiarla.

—¡No, para, para!; ¡por favor, por favor, lo único que quiero es que alguien se entere de lo que me ha pasado, y que me ayuden a volver!  
—Gritó Alicia, y añadió: —y también quiero avisar de esto a la gente.

—¡Avisar a la gente, avisar a la gente! —protestó la Reina—. Tienes que enviarme la notificación **A MÍ**, en menos de quince días, ¿o eran trece?, y ¡ini un solo día después, o **TU** cabeza rodará!. Luego, ya decidiré yo lo que hay que hacer.

Alicia dijo, a punto de llorar: —Sólo quiero que alguien me ayude, y ayudar a los demás. ¿Por qué eres tan horrible conmigo? Creo que me estoy volviendo loca; pero no quiero que me manden con los locos.

El Gato intervino:

—Bueno, eso no puedes evitarlo. Aquí estamos todos locos: yo estoy loco, y tú también.

—¿Cómo sabes que estoy loca?

—Tienes que estarlo: si no, no estarías aquí.

—Y ¿cómo sabes que tú estás loco?

—A ver: para empezar, los perros no están locos; ¿estás de acuerdo?

—Pues... supongo que sí.

—Bueno, pues un perro gruñe cuando está enfadado, y menea la cola cuando está contento. Yo, en cambio, ronroneo cuando estoy contento y agito la cola cuando estoy enfadado. Por lo tanto, estoy loco.

El Gato-Comité, que ahora había vuelto a ser uno solo, se compadeció de Alicia y ronroneó despacio, rodeando suavemente sus piernas.  
—Lo que puedes hacer es tomarte las dos pastillas rojas —sugirió, señalando con su larga uña otro frasquito, que Alicia no había advertido.

Ella siguió su consejo.

Se despertó llorando. —¡Qué pesadilla tan horrible! —gritó, justo en el momento en que su madre entraba en la habitación.

—Tranquila. Anda, tómate el ISRS —dijo, alcanzando un bote de pastillas.

Alicia miró de reojo el prospecto: «Estas instrucciones de uso le instruirán instructivamente en la instrucción que se instruye».

—Por favor, ¡otra vez no!

---

*Con sinceras disculpas a Lewis Carroll (Rev. Charles Dodgson), autor de Alicia en el País de las Maravillas.*

*Texto original<sup>2</sup> en inglés publicado en Uppsala Reports 46, en julio 2009.*

*Traducción: María Luisa Romana García*

*Versión inspirada en la traducción española de Francisco Torres Oliver (Madrid: Alianza Editorial, 1976), y dedicada en homenaje a dicho traductor.*

**Agradecimientos: El Centro de Farmacovigilancia de Madrid agradece a los editores del Uppsala Reports su amabilidad al permitirnos la reproducción de este artículo, y a María Luisa Romana García su desinteresada colaboración en la traducción del mismo.**

## Bibliografía

1. Hauben, M. y Aronson, JK: "Defining 'signal' and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions". Drug Safety, 2009, 32(2): p. 99-110.
2. Alice in Vigiland. Uppsala Reports 46, 2009: pp 2 y 19, disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/21039.pdf>

# 3

## Noticias sobre seguridad de medicamentos

### Fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) y contrastes de gadolinio: finalización del arbitraje en Europa (Alerta de Seguridad 20/11/2009) 3.1

Se han establecido tres categorías de riesgo y se han modificado las contra-indicaciones, precauciones y recomendaciones de uso en distintos grupos de pacientes como embarazo y lactancia, pediatría, edad avanzada, insuficiencia renal y trasplante hepático, según dicho riesgo.

Riesgo alto: gadoversetamida, gadodiamida, gadopentato de dimeglumina.

Riesgo medio: gadofosveset trisódico, ácido gadoxético, gadobenato de dimeglumina

Riesgo bajo: gadoterato de dimeglumina, gadoteridol, gadobutrol)

Para todos los contrastes de gadolinio se incluirá en la ficha técnica la siguiente información: Los pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo especial de

desarrollar FSN, dado que, por las características de su función renal, la eliminación del contraste de gadolinio puede ser más lenta.

No hay evidencia que apoye el uso de la hemodiálisis para prevenir o tratar la FSN en pacientes que no la están recibiendo.

### Acetato de ciproterona y riesgo de meningiomas (NM 11/2009) 3.2

La revisión realizada por las agencias europeas de medicamentos de la información procedente de notificación espontánea, un estudio farmacoepidemiológico y estudios mecanísticos sobre la asociación entre el uso de la ciproterona y la aparición de meningiomas, concluye que a dosis de 25 mg o superiores, utilizada

durante años, puede ser la causa de aparición de meningiomas múltiples. No existen pruebas que apoyen que las presentaciones que contienen 2 mg o menos de ciproterona producen también meningiomas. En consecuencia, la AEMPS ha actualizado la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos con 10 mg o

más de ciproterona para incluir que:

*"No se deben utilizar preparaciones con 10 mg o más de acetato de ciproterona en pacientes con meningioma o antecedentes personales de meningioma".*

### Fenitoína: riesgo de síndrome de Stevens-Johnson en pacientes con alelo HLA-B\*1502 (NM 11/2009) **3.3**

Las agencias europeas reguladoras de medicamentos han recomendado que, las fichas técnicas de fenitoína de administración oral deberían incluir que *la presencia del alelo HLA-B\*1502 puede asociarse con riesgo incrementado de síndrome de*

*Stevens-Johnson en personas de origen étnico chino Thai o Han cuando reciben tratamiento con fenitoína y, por tanto, la fenitoína oral se debería utilizar en estos pacientes únicamente si el beneficio esperado supera el potencial riesgo.*

En la población caucásica y japonesa la frecuencia de este alelo es extremadamente baja y no se puede concluir en este momento una asociación con dicho riesgo.

### Estatinas: riesgo de alteraciones del sueño, pérdida de memoria, disfunción sexual, depresión, enfermedad intersticial pulmonar (NM 11/2009) **3.4**

Una revisión realizada en Europa de la seguridad de las estatinas, motivada por los casos notificados y por la información publicada en la literatura científica y que ha incluido también la información procedente de ensayos clínicos, ha sido la causa de que se actualicen las fichas técnicas de las diferentes estatinas que incluirán que:

*Las estatinas pueden causar alteraciones del sueño, pérdida de memoria, disfunción sexual, depresión y enfermedad intersticial pulmonar.*

Se añade además la advertencia de que *“El tratamiento con estatinas debe interrumpirse si el paciente desarrolla enfermedad intersticial pulmonar”.*

La información disponible sobre estas potenciales reacciones adversas es variable para las distintas estatinas y no existe una evidencia suficientemente robusta para discriminar el riesgo entre diferentes principios activos

### Propiltiouracilo: riesgo de daño hepático grave (NM 11/2009) **3.5**

Tras la notificación en Estados Unidos de casos graves de daño hepático en adultos y en niños, se ha revisado en Europa la información sobre este asunto. Después de la revisión de los casos recibidos por notificación espontánea y de la información publicada en la bibliografía, las agencias europeas reguladoras de medicamentos han acordado actua-

lizar la ficha técnica del medicamento incorporando que:

*“El tratamiento con propiltiouracilo se debe suspender si aparecen alteraciones significativas de enzimas hepáticas. Se han notificado casos graves, incluyendo casos mortales, de alteraciones hepáticas en adultos y en niños en tratamiento con propiltiouracilo”.*

El propiltiouracilo no está autorizado en España; se importa bajo solicitud individualizada para cada paciente en aquellos casos en los que se considera una necesidad clínica y no existen otras alternativas terapéuticas para el paciente.

### Agonistas beta-adrenérgicos de acción corta: riesgo de isquemia miocárdica (TEV) (NM 10/2009) **3.6**

**Se debe advertir a los pacientes con enfermedad cardíaca grave y que utilizan agonistas beta-adrenérgicos de acción corta para enfermedades respiratorias que consulten con el médico en el caso de síntomas de empeoramiento de la patología cardíaca. En mujeres embarazadas con riesgo incrementado de enfermedad cardíaca no se deben utilizar agonistas beta-adrenérgicos de acción corta para inhibir las contracciones uterinas.**

Después de una revisión previa llevada a cabo por las agencias europeas reguladoras de medicamentos sobre el riesgo de isquemia miocárdica asociado a salbutamol, se ha realizado una revisión más amplia que ha incluido datos de ensayos clínicos, estudios epidemiológicos publicados y otras publicaciones, y notificaciones de casos individuales de sospechas de

reacciones adversas relacionadas con un número más amplio de principios activos. Tomando como base las evidencias disponibles, la conclusión de esta revisión es la recomendación para actualizar la información contenida en las fichas técnicas de estos productos, concretamente:

- El uso de salbutamol para inhibir las contracciones uterinas está contraindicado en mujeres con cardiopatía isquémica preexistente o con factores de riesgo significativos de cardiopatía isquémica.

- Cuando se utiliza salbutamol en patología respiratoria, para pacientes con enfermedad cardíaca grave, se debe considerar la monitorización de la función cardiorrespiratoria y se debería advertir a los pacientes de que consulten con el médico en el caso de que la sintomatología de la patología cardíaca empeore.

- Adicionalmente, dadas sus propiedades farmacológicas, se ha considerado que existe plausibilidad biológica de que todos los agonistas beta-adrenérgicos de acción corta puedan incrementar el riesgo de isquemia cardíaca. En consecuencia, se ha recomendado que la información del producto de estos medicamentos incluya contraindicaciones y advertencias sobre el riesgo de isquemia miocárdica similares a las de salbutamol.

Los agonistas beta-adrenérgicos incluidos en esta revisión han sido los siguientes: bambuterol, clenbuterol, efedrina, fenoterol, hexoprenalina, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, terbutalina y tolbuterol. No todos estos principios activos están comercializados y/o autorizados para indicaciones obstétricas en España.

### Antipsicóticos: riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) (NM 10/2009) 3.7

Se recomienda **identificar en los pacientes factores de riesgo para TEV, antes y durante el tratamiento con antipsicóticos, para establecer las medidas preventivas necesarias.**

Las agencias europeas reguladoras de medicamentos han finalizado la revisión del riesgo de tromboembolismo de los antipsicóticos (de primera y segunda generación). Esta revisión ha venido motivada por la **comunicación de casos mediante sistemas de notificación espontánea** y datos publicados en la biblio-

grafía.

Aunque se han considerado las limitaciones de la información disponible (ausencia de datos procedentes de ensayos clínicos, heterogeneidad de los estudios publicados y la presencia de factores de confusión como sedación y aumento de peso presentes en usuarios de antipsicóticos), la revisión llevada a cabo ha concluido que no se puede descartar una asociación entre el uso de antipsicóticos y el TEV. No es posible establecer en este momento diferentes niveles de riesgo para diferentes antipsicóticos.

En consecuencia, se actualizarán las fichas técnicas de estos medicamentos para incluir información sobre los casos de TEV que se han notificado (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda) asociados al uso de medicamentos antipsicóticos, así como que se deben identificar factores de riesgo antes y durante el tratamiento para establecer las medidas preventivas apropiadas.

### Finasterida: riesgo de cáncer de mama masculino (NM 10/2009) 3.8

**Los pacientes deben ser informados para que comuniquen inmediatamente al médico cualquier cambio en el tejido mamario.**

Se ha procedido a la revisión de la información disponible sobre el riesgo de cáncer de mama en hombres que utilizan diferentes dosificaciones de finasterida. La mayoría de los casos observados en ensayos clínicos y de los **casos notificados en la experiencia post-comercialización** han

sido asociados a la presentación de 5 mg, aunque también hay un número reducido de casos notificados con la presentación de 1 mg. La conclusión de la revisión de la información disponible es que, aunque ésta es limitada, no se puede descartar un ligero incremento de riesgo de cáncer de mama en hombres que utilizan finasterida. Se incorporará en la ficha técnica de estos medicamentos información relativa a la notificación de

estos casos.

Adicionalmente, se recomienda que los profesionales sanitarios estén atentos a la aparición de este tipo de hallazgos e informen sobre ello a los pacientes en tratamiento con finasterida 1 mg o 5 mg para comunicar a su médico cualquier cambio en el tejido mamario como engrosamiento, dolor, ginecomastia o secreción mamaria.

### Etravirina (▲Intelence®) y reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves (Alerta de Seguridad 21/10/2009) 3.9

El Intelence® (etravirina) es un medicamento antirretroviral, perteneciente al grupo de los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósido, autorizado en Europa en agosto de 2008.

Recientemente **se han notificado**, asociados al uso de etravirina, **casos** de síndrome de hipersensibilidad grave, incluyendo síndrome DRESS y casos de necrólisis epidérmica tóxica, algunos de ellos mortales. También se han observado algunos casos de síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme. Ninguno de estos casos se había notificado en España.

Las reacciones cutáneas constituyen

uno de los tipos de reacción adversa observado con más frecuencia en los ensayos clínicos con etravirina. No obstante, la mayoría de ellas fueron leves o moderadas, ocurriendo principalmente a lo largo de la segunda semana de tratamiento.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir estrictamente las recomendaciones de la ficha técnica y en particular recuerda lo siguiente:

**- Ante la sospecha de un cuadro grave de exantema o de reacción de hipersensibilidad se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Intelence®.**

**- El retraso en la interrupción del tratamiento con Intelence tras la aparición de erupción grave puede provocar una reacción que ponga en riesgo la vida.**

**- Los pacientes que han suspendido el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad no deben reiniciar el tratamiento con Intelence®.**

**- Se debe advertir a los pacientes que acudan al médico en el caso de aparición de erupción grave o reacciones de hipersensibilidad.**

### Apomorfina: riesgo de prolongación del intervalo QT (NM 09/2009) 3.10

**En pacientes con riesgo de presentar "torsades de pointes" (un tipo específico de taquicardia ventricular), se recomienda que los medicamentos que contienen apomorfina se usen con precaución y evitar el uso concomitante de otros medicamentos que prologuen el intervalo QT.**

La apomorfina es un agonista de la

dopamina utilizado para tratar las fluctuaciones motoras en la enfermedad de Parkinson ("fenómeno on-off"). Resultados de estudios preclínicos y clínicos sugieren que apomorfina, en especial a dosis altas, puede prolongar el intervalo QT. El Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia de la red de agencias europeas de medicamentos ha considerado oportuno informar sobre este

tema para promover una prescripción más segura.

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen apomorfina incorporarán advertencias sobre su uso en pacientes que presenten riesgo de "torsades de pointes", así como sobre evitar el uso concomitante de otros medicamentos que prologuen el intervalo QT.

### Ceftriaxona: contraindicaciones en neonatos y riesgo de precipitados de ceftriaxona-calcio cuando ésta se administra con soluciones que contienen calcio (NM 09/2009) **3.11**

**Se contraindica en neonatos en determinadas situaciones y no se debe mezclar o administrar de forma simultánea con soluciones de calcio por vía intravenosa en pacientes de ninguna edad.**

En los casos de reacciones adversas mortales debidas a precipitados de ceftriaxona-calcio en pulmones y riñones de neonatos, tanto prematuros como de nacidos a término de menos de 28 días de edad, después de la administración intravenosa y en los estudios *in vitro*, se observó que los neonatos pueden tener un mayor

riesgo de que se formen estos precipitados en comparación con otros grupos de edad debido a su menor volumen sanguíneo y a una mayor vida media de eliminación de la ceftriaxona que en los adultos. En los datos disponibles no hay casos de precipitados intravasculares confirmados en pacientes de otros grupos de edad a los neonatos.

Como consecuencia, se va a armonizar en toda Europa la información contenida en la ficha técnica y prospecto de estas contraindicaciones de ceftriaxona y también de la reco-

mendación de que no se mezcle o administre por vía intravenosa de forma simultánea con soluciones que contengan calcio, incluso cuando se utilicen diferentes vías o en diferentes sitios de infusión, en ningún paciente independientemente de su edad. No obstante, la administración secuencial podría ser posible en ciertos pacientes mayores de 28 días de edad en los que se considere imprescindible, adoptado medidas específicas de prevención.

### Vigabatrina: riesgo de alteraciones del movimiento con o sin alteraciones objetivables en Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral (NM 9/2009) **3.12**

Revisión motivada por la **notificación espontánea por profesionales sanitarios** de desórdenes del movimiento y de alteraciones cerebrales observadas en RMN en pacientes tratados con vigabatrina.

El Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia de la red de agencias europeas de medicamentos, ha considerado que las alteraciones cerebrales en RMN se habían notificado en particular en niños con espasmos infantiles tratados con dosis altas de vigabatrina, pero que

actualmente se desconoce el significado clínico de estos hallazgos. En algunos casos, las alteraciones en la RMN cerebral pueden resolverse a pesar de continuar el tratamiento con vigabatrina.

Sobre las alteraciones del movimiento, se ha concluido que las alteraciones del tipo de distonía, discinesia, e hipertonía se han notificado en pacientes tratados por espasmos infantiles, asociadas o no con alteraciones en la resonancia. Por lo tanto, se recomienda la evaluación

individualizada en cada paciente del balance beneficio-riesgo del tratamiento con vigabatrina. Si durante el tratamiento con vigabatrina, aparecen nuevas alteraciones del movimiento, se debería considerar una reducción de dosis o una suspensión gradual de este tratamiento. Se debería advertir a los padres y cuidadores de estos niños que en caso de que observen movimientos anormales en los niños en tratamiento consulten con su médico.

### Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos (Alerta de Seguridad 25/9/09) **3.13**

La primera vez que se asoció el uso de los bisfosfonatos con osteonecrosis mandibular (ONM) fue en 2003, desde entonces se dispone de una definición más clara de la ONM y se ha confirmado que se trata de una reacción adversa grave y potencialmente incapacitante, que puede afectar de manera muy relevante a la calidad de vida de los pacientes y que requiere un tratamiento que debe ser realizado por profesionales con experiencia.

En concordancia con la evaluación realizada en el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) y en el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), la AEMPS realiza las siguientes recomendaciones para la prevención de

la ONM en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos:

**1. La indicación de los bisfosfonatos en osteoporosis debe estar guiada por el riesgo de fracturas en cada paciente, y la necesidad de su prevención farmacológica. Por ello:**

- **Es importante que la decisión de iniciar tratamiento con bisfosfonatos se realice una vez evaluados los beneficios y riesgos para el paciente individual, teniendo en cuenta que normalmente el tratamiento debe mantenerse a largo plazo, situación que puede ser un factor de riesgo para la ONM.**

- **Deben tenerse en cuenta las recomendaciones de las guías clínicas actuales publicadas por los respectivos Servicios de Salud de las CCAA y por sociedades científicas.**

**2. Una vez decidida la necesidad de tratamiento con bisfosfonatos, se deberán llevar a cabo las medidas preventivas dentales correspondientes (ver Anexo en la Nota completa).**

**3. Los pacientes que desarrollen una ONM, deberá recibir el tratamiento apropiado por profesionales con experiencia en esta patología.**

**Las notas informativas completas están disponibles en**

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/home.htm> y en <http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/historicoNotas.htm>

**Puede suscribirse a la información de seguridad en**

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

# RAM

## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### Reacciones que deben ser notificadas

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



BOLETÍN INFORMATIVO  
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA  
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

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

Dirigir la correspondencia a  
**Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid**  
**Sº de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios**  
**Sub Gral de Evaluación y Control**  
**D Gral de Ordenación e Inspección**

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

Correo Electrónico: [cfv.cm@salud.madrid.org](mailto:cfv.cm@salud.madrid.org)

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

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

Dep. Legal: M-17811-1993

**Suscripción gratuita en:**  
<https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>  
o en  
<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

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



Dirección General de Ordenación e Inspección

CONSEJERÍA DE SANIDAD

**Comunidad de Madrid**



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y POLÍTICA SOCIAL



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios