

Índice

1. Seguridad de las gliptinas
2. Noticias sobre seguridad de medicamentos
 - 2.1. Uso concomitante de insulina y pioglitazona- insuficiencia cardíaca
 - 2.2. Dronedarona (▲Multaq®)-alteraciones hepáticas
 - 2.3. Sitaxentan (▲Thelin®): suspensión de comercialización
 - 2.4. Fluoroquinolonas-prolongación del intervalo QT
 - 2.5. Rosiglitazona (▲Avandia®, ▲Avaglim®, ▲Avandamet®): suspensión de comercialización
 - 2.6. Somatropina: revisión del perfil de seguridad en Europa
 - 2.7. Endotoxinas en soluciones de diálisis peritoneal de Baxter
 - 2.8. Corticosteroides de administración inhalada o intranasal-reacciones adversas psiquiátricas y sistémicas
 - 2.9. Osteonecrosis maxilar-bevacizumab (▲Avastin®) o con sunitinib (▲Sutent®)
 - 2.10. Tocilizumab (▲RoActemra)-hipersensibilidad/reacciones anafilácticas
 - 2.11. Altellus® (adrenalina autoinyectable)-errores de administración
 - 2.12. Bisfosfonatos de administración oral y riesgo de cáncer de esófago: Pruebas insuficientes
 - 2.13. Formoterol y salmeterol: revisión de su seguridad en el tratamiento del asma
 - 2.14. Benzidamina: errores de administración por ingestión oral de preparaciones tópicas ginecológicas
 - 2.15. Colchicina: sobredosis por errores de medicación
 - 2.16. Octagamocta® (inmunoglobulina humana): retirada de todos los lotes
 - 2.17. Tamoxifeno: reducción de respuesta terapéutica en metabolizadores lentos de CYP2D6 o con inhibidores del CYP2D

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

Seguridad de las gliptinas

1

Las gliptinas son un **nuevo grupo** de antidiabéticos orales (menos de 5 años comercializadas) del que forman parte la **sitagliptina**, la **vildagliptina** y la **saxagliptina**. Las tres han sido autorizadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

La **sitagliptina**¹ está indicada para mejorar el control glucémico en pacientes mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo 2, en monoterapia cuando el paciente no se controla sólo con metformina dieta y ejercicio, o combinada (doble o triple terapia) con metformina, con una sulfonilurea o con tiazolidindionas, cuando el control con combinaciones de estos antidiabéticos es insuficiente o las reacciones adversas hacen que el paciente no tolere alguno de ellos. También se ha autorizado el uso en combinación con insulina, con o sin metformina.

El **riesgo de hipoglucemia** está incrementado cuando se combina con una sulfonilurea o con insulina, por lo que se recomienda valorar disminuir la dosis de estos antidiabéticos cuando se añade sitagliptina. Este incremento de riesgo de hipoglucemia no se ha observado en los ensayos clínicos en los que se combinó con metformina o con tiazolidindionas.

Debe advertirse a los pacientes de que durante los 3 primeros meses de tratamiento existe riesgo, aunque bajo, de **reacciones de hipersensibilidad** de tipo anafiláctico, angioedema o alteraciones exfoliativas en la piel, incluido síndrome de Stevens-Johnson. En los pacientes que además estén tratados con digoxina, si existe riesgo de toxicidad, debe realizarse **monitoreo de los niveles de digoxina**.

No se recomienda el uso de sitagliptina durante el embarazo ni en la lactancia, ni en pacientes menores de 19 años, ni con insuficiencia renal moderada a grave.

La información de seguridad procede de 11 ensayos clínicos, en 3.200 pacientes, algunos tratados hasta 2 años¹. Los problemas de seguridad que se han vigilado especialmente desde su autorización, incluidos en el Plan de Gestión de Riesgos que aprobó el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA², porque se detectaron durante los ensayos clínicos, fueron las infecciones de tracto respiratorio superior y las alteraciones gastrointestinales; además se incluyeron otros problemas potenciales graves como las alteraciones musculoesqueléticas, las del sistema nervioso, el potencial incremento de riesgo de depresión, ideas de suicidio y suicidio y las alteraciones cutáneas graves. La seguridad en pacientes con insuficiencia renal y la seguridad cardiovascular están siendo evaluadas en estudios actualmente en marcha.

Desde que se autorizó en marzo de 2007 se ha incluido nueva información de seguridad en la ficha técnica y en el prospecto del medicamento³, como los casos notificados de **insuficiencia renal aguda** y de deterioro de la función renal, los de **vasculitis cutánea** y los casos de **pancreatitis** notificados en pacientes tratados con sitagliptina desde su autorización.

La **vildagliptina**⁴ se autorizó 6 meses después de la sitagliptina, en combinación (doble terapia) con metformina o sulfonilureas o tiazolidindionas, en pacientes en los que las dosis máximas de cualquiera de ellos no consigue un adecuado control glucémico o en pacientes que no toleran metformina. Aún no se ha autorizado su uso ni en monoterapia ni en triple

terapia.

En combinación con metformina o con una tiazolidindiona la dosis recomendada es de 100 mg repartidos en dos dosis de 50 mg, administrados por la mañana y por la noche; pero cuando se combina con una sulfonilurea se recomienda 50 mg al día, ya que en estos pacientes no se ha demostrado que 100 mg sea más eficaz que 50 mg y se incrementa el **riesgo de hipoglucemia**.

No se recomienda el uso en insuficiencia renal moderada a grave, en menores de 18 años, en pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA III-IV, durante el embarazo ni en la lactancia.

Debe **realizarse test de función hepática** antes de iniciar tratamiento con vildagliptina y cada tres meses durante el primer año, a partir del cual debe monitorizarse la función hepática periódicamente. Si los pacientes presentan elevaciones de enzimas hepáticas debe confirmarse y si la elevación es por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad debe suspenderse el tratamiento, igual que si aparece ictericia o cualquier signo de alteración hepática. Después de la normalización de los enzimas hepáticos no debe reinstaurarse el tratamiento con vildagliptina.

La información de seguridad⁵ procede de 3.784 pacientes expuestos al menos 12 semanas durante los ensayos clínicos. Los problemas de seguridad detectados durante el desarrollo del medicamento que se han incluido en el Plan de Gestión de Riesgos que ha autorizado el CHMP son las elevaciones de enzimas hepáticos, las lesiones hepáticas, las cutáneas, el angioedema, las alteraciones de la conducción cardiaca, las musculares (con o sin estatinas), la hipoglucemia, la nefrotoxicidad y las infecciones graves. Todos se vigilarán con farmacovigilancia rutinaria (notificación espontánea). Para algunos de estos problemas se tiene preparado un cuestionario específico. Otros, como la seguridad en pacientes con insuficiencia cardiaca, además se evaluarán en estudios observacionales que se han asociado al Plan de Gestión de Riesgos.

Desde su autorización se ha modificado⁶ la información dirigida a los pacientes y a los profesionales sanitarios para retirar la pauta de 100 mg en dosis única diaria porque incrementa el riesgo de alteraciones hepáticas, y también se actualizó la información sobre el **riesgo de hipoglucemia, angioedema y alteraciones hepáticas**.

La **saxagliptina**⁷ se autorizó en octubre de 2009 para mejorar el control glucémico en pacientes de 18 o más años en combinación con metformina o con sulfonilureas o con tiazolidindonas cuando la dosis máxima de éstas, junto con dieta y ejercicio, no haya conseguido un control adecuado.

No se recomienda utilizar saxagliptina en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, con insuficiencia hepática grave, en pacientes que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad grave a otra gliptina, durante el embarazo o durante la lactancia. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento, porque los comprimidos contienen lactosa.

El metabolismo de la saxagliptina está mediado principalmente por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Los inhibidores moderados y potentes de este citocromo como el diltiazem y el ketoconazol incrementan las concentraciones máximas de saxagliptina, pero no se recoge en la información del medicamento si esto tiene repercusión clínica, ni que haya de evitarse el uso conjunto con este tipo de medicamentos. Con la rifampicina, un inductor potente, se produce una disminución de la concentración máxima y del área bajo la curva; se recomienda **evaluar el control glucémico** cuando se utilice saxagliptina con medicamentos como rifampicina, carbamazepina, dexametasona, fenobarbital o fenitoína.

Los problemas de seguridad incluidos en el Plan de Gestión de riesgos autorizado por el CHMP⁸ son los trastornos gastrointestinales, las infec-

ciones del tracto respiratorio, urinarias y gastrointestinales; estas últimas se analizarán en un estudio epidemiológico. También se han incluido riesgos potenciales, como las alteraciones cutáneas, la linfopenia, la trombocitopenia y la hipoglucemia. La seguridad cardiovascular, en pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA III-IV, en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave, en pacientes con insuficiencia hepática y en pacientes inmunocomprometidos, se evaluarán con estudios epidemiológicos y en el caso de los acontecimientos cardiovasculares mayores con un ensayo clínico fase IV.

Por el momento no ha habido cambios de la ficha técnica ni del prospecto en los aspectos de seguridad desde su autorización⁹.

Notificaciones en FEDRA (23-01-2011)

Sitagliptina

En FEDRA, la base española de farmacovigilancia, se han cargado **137 notificaciones espontáneas** de sospechas de RAM con sitagliptina, ocurridas en pacientes entre 27 y 86 años de edad, el 47% en mayores de 65 años, el 55% en mujeres. En el 39% se notifican trastornos gastrointestinales, en el 26% alteraciones cutáneas, seguidos de trastornos generales, musculoesqueléticos y del sistema nervioso, como los órganos o sistemas más frecuentemente afectados. Los síntomas o signos más frecuentemente notificados son náuseas/vómitos, dolor abdominal/dispepsia, prurito, as-tenia, urticaria, dolores musculares. En cuanto a reacciones graves, se han notificado 3 pancreatitis, 3 enfermedades ampollas (1 síndrome de Stevens-Johnson), 3 exfoliativas, 3 alteraciones isquémicas miocárdicas, 3 cuadros de broncoespasmo, 1 muerte súbita, 1 infarto cerebral hemorrágico, 1 bloqueo A-V completo, entre otros. En 36 notificaciones se recogían reacciones que no figuraban en la ficha técnica cuando se notificaron. Solo 8 (6%) notificaciones las han enviado profesionales de la Comunidad de Madrid.

Vildagliptina

En FEDRA se han cargado **71 notificaciones espontáneas**, ocurridas en pacientes entre 38 a 87 años de edad, 42 (59%) más de 65 años, el 56% varones. En el 45% se notifican trastornos gastrointestinales, en el 25% del sistema nervioso, en el 21% trastornos generales, seguidos de trastornos del metabolismo y la nutrición, alteraciones cutáneas, psiquiátricas y musculares. Los síntomas o signos más frecuentemente notificados son náuseas/vómitos, dolor abdominal/dispepsia, síntomas neurológicos, astenia, prurito, edema, diarrea y ansiedad. Se han notificado 3 casos de pancreatitis, 2 vasculitis leucocitoclásticas, 1 enfermedad ampollosa (penfigoide), 1 isquemia coronaria, 1 muerte súbita, 1 insuficiencia renal aguda, 1 edema de laringe y 1 cuadro de asma. En 19 notificaciones se recogían reacciones no incluidas en la ficha técnica en el momento de la notificación. Dieciocho (24%) de las

71 notificaciones las hicieron profesionales que trabajan en la Comunidad de Madrid.

Saxagliptina

En FEDRA se han cargado 2 notificaciones espontáneas, un cuadro de vómitos y dispepsia y otro de dolor abdominal.

En resumen, estos tres anti-diabéticos orales se han autorizado recientemente, por lo que aún quedan aspectos importantes por conocer sobre su seguridad y su efectividad. La farmacovigilancia basada en la notificación espontánea es de especial relevancia en este proceso y es el motivo de que se solicite que se notifiquen todas las reacciones adversas que se sospechen durante su utilización.

Bibliografía

- 1.- Januvia: Información del Producto en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf
- 2.- Januvia : EPAR - Scientific Discussion en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000722/WC500039057.pdf
- 3.- Januvia : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000722/WC500039127.pdf
- 4.- Galvus: Información del producto en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf
- 5.- Galvus : EPAR - Scientific Discussion en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000771/WC500020330.pdf
- 6.- Galvus : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000771/WC500020332.pdf
- 7.- Ficha técnica de Onglyza en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf
- 8.- Onglyza : EPAR - Public assessment report http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001039/WC500044319.pdf
- 9.- Onglyza : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/001039/WC500096019.pdf

Noticias sobre seguridad de medicamentos

2

2.1. Uso concomitante de insulina y pioglitazona: riesgo de insuficiencia cardiaca

Antes de iniciar el tratamiento combinado de insulina y pioglitazona se debe considerar el riesgo incrementado de insuficiencia cardiaca asociado a esta terapia combinada. Se deben vigilar los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, aumento de peso y edema en los pacientes que utilizan simultáneamente insulina y pioglitazona, suspendiéndose el tratamiento con pioglitazona en el caso de que se observe un deterioro en la función cardiaca.

El incremento de riesgo de insuficiencia cardiaca asociado al uso simultáneo de insulina y tiazolidinonas se ha observado en estudios

clínicos llevados a cabo en pacientes con diabetes tipo 2 que utilizaban estos antidiabéticos. No obstante, la revisión de las agencias de medicamentos sobre este tema en relación con pioglitazona e insulina, ha concluido que, aunque existe el riesgo de insuficiencia cardiaca, aumento de peso o edema, este tipo de tratamiento combinado puede tener beneficios en algunos pacientes llevando a cabo una evaluación cuidadosa del balance beneficio-riesgo antes de iniciarse el tratamiento combinado.

Este riesgo se ha considerado de relevancia para todas las insulinas y no para un tipo específico, por lo que se ha acordado que en las fichas técnicas de todos los medicamentos con insulina deben incluirse advertencias a este respecto, con-

cretamente con información relativa a lo siguiente:

- Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con tiazolidinonas e insulina de forma simultánea, especialmente en pacientes con factores de riesgo, lo que debe ser considerado antes de establecer este tipo de tratamiento.
- Si se utiliza este tratamiento combinado, debe vigilarse la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, aumento de peso o edema.
- Debe suspenderse el tratamiento con pioglitazona en el caso de que se observe un deterioro en los síntomas cardíacos.

2.2. Dronedarona (▲Multaq®): riesgo de alteraciones hepáticas

Es un antiarrítmico autorizado en Europa en noviembre de 2009, indicado en adultos clínicamente estables con historia de fibrilación auricular (FA) o FA actual no permanente para prevenir la recurrencia o disminuir la frecuencia ventricular. En España se comercializó en septiembre de 2010 y se estima que se han tratado unos 12.000 pacientes.

En todo el mundo se han notificado casos de alteraciones de pruebas de función hepática y daño hepatocelular en pacientes tratados con dronedarona y recientemente se han notificado dos casos graves de daño hepático a los 5 y 6 meses del inicio del tratamiento, que requirieron trasplante. Estos casos han sido analizados en la reunión de enero del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), que ha concluido que, aunque los pacientes recibían otros tratamientos concomitantes, no puede descartarse la relación causal con dronedarona en los dos casos graves comentados y ha recomendado introducir medidas de monitorización de la función hepática en la ficha técnica y el prospecto de Multaq. Además revisarán todos los datos disponibles sobre alteraciones hepáticas asociadas a dronedarona.

De las 12 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con dronedarona notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia en el momento de la alerta, una corresponde a un paciente que presentó alteraciones hepáticas con ictericia, que requirió ingreso hospitalario, recuperándose posteriormente.

Las medidas recomendadas de vigilancia y monitorización de la función hepática con dronedarona son:

- Debe realizarse **pruebas de función hepática** antes de iniciar el tratamiento, mensualmente durante los primeros 6 meses, a los 9 y 12 meses, y posteriormente de forma periódica.
- Si el incremento de ALT (GPT) es mayor o igual a 3 veces el límite superior de normalidad (LNS) se confirmará en el plazo de 48 a 72 horas, y si es así, deberá interrumpirse el tratamiento. Se realizará una monitorización adecuada y una estrecha vigilancia de los pacientes hasta la normalización de la ALT.
- Informar a los pacientes de que deben contactar inmediatamente con su médico en el caso de que aparezca cualquier síntoma sugerente de daño hepático (tales como dolor abdominal sostenido, anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia, orina oscura o prurito).

2.3. Sitaxentan (▲Thelin®): suspensión de comercialización

En la **Nota Informativa 15/2010** la AEMPS informaba a los profesionales sanitarios sobre la próxima suspensión de comercialización de Thelin® por la aparición de nuevos casos de daño hepático agudo con desenlace mortal.

En la **Nota informativa 16/2010**, la AEMPS ha comunicado la finalización de la revisión de los datos disponibles sobre este asunto, llevada a cabo por el CHMP, concluyendo lo siguiente:

- Los datos analizados sugieren que la toxicidad hepática grave no puede prevenirse de un modo general en todos los pacientes.
- Los casos de toxicidad hepática no pudieron detectarse precozmente con la determinación periódica de transaminasas, no presentaron otros factores de riesgo y no revirtieron tras la retirada del medicamento.

En la **Nota Informativa 02/2011** se comunica la fecha efectiva de suspensión de comercialización que fue el 26/01/2011.

2.4. Fluoroquinolonas y prolongación del intervalo QT: actualización de la información

Las distintas fluoroquinolonas pueden presentar diferentes riesgos potenciales para inducir un incremento del intervalo QT. Las fichas técnicas y los prospectos se actualizarán a este respecto.

Las agencias de medicamentos europeas han llevado a cabo una nueva revisión de los datos disponibles sobre el riesgo de prolongación del intervalo QT asociado a estos medicamentos. Esta información procede de estudios clínicos y no clínicos, estudios postautorización y de notificación espontánea de reacciones adversas, disponible para los siguientes principios activos: enoxacino¹, gemifloxacino¹, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, pefloxacino, prulifloxacino¹ y rufloxacino¹.

La revisión ha establecido tres niveles de riesgo según la información disponible para las distintas quinolonas:

- **riesgo potencial** de inducir prolongación del intervalo QT: gemifloxacino¹ y moxifloxacino, para estos principios activos se introducirán contraindicaciones de uso en pacientes con factores de riesgo o en tratamiento concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT. Adicionalmente, se actualizará la información en la ficha técnica y el prospecto sobre interacciones farmacológicas y se incluirán como posibles reacciones adversas prolongación del intervalo QT,

taquiarritmia ventricular, síncope, torsade de pointes y fallo cardíaco.

- **riesgo bajo:** levofloxacino, norfloxacino y ofloxacino. Se actualizará en la ficha técnica la información sobre precauciones de uso e interacciones con medicamentos que pueden inducir la prolongación del intervalo QT. Adicionalmente se incluirán como posibles reacciones adversas arritmia ventricular, torsade de pointes y prolongación del intervalo QT.
- **riesgo muy bajo:** enoxacino¹, pefloxacino, prulifloxacino¹ y rufloxacino¹. Para estos principios activos no se establecen contraindicaciones ni precauciones especiales de empleo a este respecto, aunque se incluirá en la ficha técnica este posible riesgo como advertencia y posible reacción adversa, dependiendo de la información disponible para cada quinolona.

⁽¹⁾ No autorizadas en España.

2.5. Rosiglitazona (▲Avandia®, ▲Avaglim®, ▲Avandamet®): suspensión de comercialización

La AEMPS ha informado a profesionales sanitarios y ciudadanos sobre la suspensión de comercialización de los medicamentos que contienen rosiglitazona con fecha efectiva de 29 de diciembre de 2010.

La reevaluación de la relación beneficio-riesgo realizada en Europa concluyó que los potenciales riesgos de tipo cardiovascular de los medicamentos que contienen rosiglitazona superan sus posibles beneficios.

2.6. Somatropina: revisión del perfil de seguridad en Europa

El CHMP de la Agencia Europea de Medicamentos ha iniciado un proceso de revisión del perfil de seguridad de los medicamentos que contienen somatropina.

Esta revisión se ha puesto en marcha una vez se han conocido los resultados preliminares en Francia de un estudio epidemiológico que sugieren que los pacientes adultos que habían sido tratados con somatropina durante la infancia presentaban una mortalidad superior al de la población general.

La AEMPS recomienda a los prescriptores que sigan las indicaciones terapéuticas y dosis que han sido autorizadas para estos medicamentos. Se recuerda que **la dosis máxima de somatropina es de 50µg/kg de peso y día**, dosis que no deberá ser excedida.

2.7. Endotoxinas en soluciones de diálisis peritoneal de Baxter

Baxter, S.L. ha informado, tanto a la AEMPS como a la Agencia Europea de Medicamentos, de la posible presencia de niveles elevados de endotoxinas en sus soluciones de diálisis peritoneal Dianeal®, Extraneal® y Nutrineal®. Tras estudiar la información recibida, el CHMP, comité científico de la EMA, ha concluido que las endotoxinas se han introducido en las soluciones durante el proceso de fabricación así como que la proporción de bolsas que pueden estar contaminadas es baja y ha emitido unas recomendaciones para el titular de la autorización de comercialización de los citados medicamentos así como para médicos y pacientes, en relación con la utilización de estas soluciones.

2.8. Corticosteroides de administración inhalada o intranasal: revisión europea de reacciones adversas psiquiátricas y sistémicas

Pueden presentarse reacciones adversas sistémicas con el uso de corticosteroides de administración inhalada o intranasal, incluyendo reacciones psiquiátricas y del comportamiento. Se recomienda vigilar el crecimiento en niños que utilizan corticosteroides inhalados o intranasales.

Las reacciones adversas psiquiátricas y conductuales están descritas para los corticosteroides administrados por vía sistémica, por lo que es posible que su administración en forma inhalada o intranasal se pueda asociar a este tipo de reacciones adversas, aunque esta información no está recogida de forma uniforme en las fichas técnicas y prospectos de estos medicamentos en los distintos países europeos. Por este motivo, las agencias de medicamentos europeas han llevado a cabo una revisión de la información disponible a este respecto incluyendo notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, estudios publicados y datos farmacocinéticos y de exposición sistémica al medicamento después de la administración inhalada o intranasal, con los siguientes principios activos: beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, dexametasona, flunisolida, fluticasona, mometasona, prednisolona, tixocortol y triamcinolona.

Reacciones adversas psiquiátricas

Los datos de notificación espontánea indican que para corticosteroides inhalados o intranasales se han notificado casos de reacciones adversas psiquiátricas y conductuales, como hiperactividad psicomotora, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión o agresividad. Aún teniendo en cuenta las propias limitaciones del sistema de notificación espontánea, no puede descartarse este riesgo para la administración inhalada o intranasal de corticosteroides. Hay poca información

sobre las reacciones psiquiátricas graves (p. ej. psicosis o comportamiento suicida), y entre los casos notificados son más frecuentes los que incluían a pacientes pediátricos que a adultos.

Otras reacciones adversas sistémicas

En cuanto a otras reacciones sistémicas no psiquiátricas, existen casos notificados y publicados en la bibliografía para los corticoides inhalados, en particular de efectos sistémicos como síndrome de Cushing, supresión adrenal, retraso en el crecimiento en niños y adolescentes o alteraciones oculares, como catarata o glaucoma. Aunque el número de casos es reducido en relación al amplio uso de estos medicamentos, en algunos de ellos existe una relación de causalidad razonable, en especial cuando el corticosteroide se administró a dosis altas o durante periodos prolongados de tratamiento.

Para los corticosteroides intranasales, se ha considerado que el riesgo de reacciones adversas sistémicas puede ser menor que para los inhalados, dado que las dosis utilizadas son inferiores, la duración del tratamiento más corta (o estacional) y la absorción sistémica puede ser menor para la administración intranasal que para la inhalada.

Como conclusión, dado que se han notificado casos de reacciones adversas psiquiátricas asociadas al uso de corticosteroides inhalados e intranasales, que existe plausibilidad biológica de efectos sistémicos y se conoce la posible aparición de reacciones adversas psiquiátricas con el uso sistémico de corticosteroides, las agencias de medicamentos han decidido actualizar y armonizar las fichas técnicas y prospectos de los corticosteroides inhalados e intranasales a este respecto.

2.9. Casos de osteonecrosis de los maxilares notificados en pacientes tratados con bevacizumab (Avas-tin®) o con sunitinib (Sutent®)

Se han notificado casos de osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab (Avastin®), así como en pacientes tratados con sunitinib (Sutent®). En ambos casos la mayoría de los pacientes habían recibido previamente o estaban recibiendo bisfosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo conocido.

En los pacientes tratados con alguno de estos dos medicamentos y que además reciben tratamiento simultáneo o secuencial con bisfosfonatos se debe actuar con precaución por el riesgo potencial de aparición de ONM, aplicándose en la medida de lo posible la medidas preventivas odontológicas necesarias.

La ficha técnica y el prospecto de estos medicamentos se están actualizando con esta nueva información, y los laboratorios titulares de la autorización de comercialización ya han remitido a los

profesionales sanitarios una carta informativa sobre seguridad a este respecto.

2.10. Tocilizumab (RoActemra) y riesgo de reacciones de hipersensibilidad/reacciones anafilácticas

Se ha notificado un caso mortal de reacción anafiláctica asociado al uso de tocilizumab (RoActemra®). Se recomienda a los profesionales sanitarios vigilar la aparición de signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que reciben tocilizumab, tanto durante la administración del medicamento como después de la misma, así como la disponibilidad inmediata del tratamiento necesario para este tipo de reacciones.

La ficha técnica y el prospecto del medicamento se están actualizando con esta nueva información, y el titular de la autorización de comercialización ya ha remitido a los profesionales sanitarios una carta informativa sobre seguridad a este respecto.

2.11. Altellus® (adrenalina autoinyectable): retirada de existencias tras errores de administración

Se ha modificado el etiquetado del envase del medicamento a raíz de errores en la administración, algunos de ellos con consecuencia graves. Estos errores habrían sido debidos a que el dibujo del autoinyector de la etiqueta inducía a confusión. Debido a esto se han retirado las existencias del medicamento disponibles en el mercado, autorizando el reetiquetado de nuevas unidades.

2.12. Bisfosfonatos de administración oral y riesgo de cáncer de esófago: evidencia científica insuficiente

La evidencia disponible es insuficiente para establecer una relación causal entre el uso de bisfosfonatos de administración oral y el cáncer de esófago. Los bisfosfonatos pueden producir irritación esofágica, por lo que los pacientes deben seguir las instrucciones del prospecto sobre la correcta administración e informar a su médico en el caso de aparición de síntomas de irritación del esófago como dificultades para tragar, dolor en el pecho o ardor.

Las agencias de medicamentos europeas han revisado la información disponible a raíz de la publicación de un estudio epidemiológico en el que se observó un ligero incremento del riesgo de cáncer de esófago en pacientes que recibieron tratamiento con bisfosfonatos orales, en relación con aquellos no tratados con bisfosfonatos. Este riesgo no se observó para cáncer colorrectal ni para cáncer de estómago. En este estudio el incremento observado de la

incidencia de cáncer de esófago durante 5 años, para el uso de bisfosfonatos respecto a la población general, fue de 0,5 a 1 caso por cada 1.000 mujeres y de 1 a 3 casos por cada 1.000 hombres. Aunque este estudio tiene un diseño adecuado, un tamaño muestral y seguimiento elevados, la información disponible sobre factores de riesgo de cáncer de esófago en los participantes es limitada. Ésto, unido al hecho de que los pacientes tratados con bisfosfonatos puedan estar sometidos a una mayor vigilancia de alteraciones esofágicas que los pacientes que no reciben este tipo de tratamiento (por lo que la detección de cáncer esofágico puede estar incrementada en estos pacientes), hace que sus resultados deban interpretarse con cautela.

Por otra parte, otro estudio publicado recientemente no mostró este incremento de riesgo, aunque posee las mismas limitaciones que el anterior, y otros dos estudios adicionales tampoco indican una posible relación causal.

Por tanto, se ha concluido que no existe evidencia científica suficiente que permita establecer la relación causal entre el uso de bisfosfonatos de administración oral y el cáncer de esófago.

2.13. Formoterol y salmeterol: revisión de su seguridad en el tratamiento del asma

Los broncodilatadores beta2-agonistas de acción larga deben utilizarse en el tratamiento del asma junto con corticoides inhalados, debiéndose valorar cuidadosamente las dosis utilizadas. Las guías clínicas sobre diagnóstico y tratamiento del asma recogen adecuadamente las conclusiones y recomendaciones de la revisión realizada tras la publicación de estudios recientes.

La seguridad de los beta2-agonistas de acción larga (BAAL) en el tratamiento del asma fue revisada en el año 2006 por las agencias de medicamentos, actualizándose las fichas técnicas de los medicamentos con salmeterol y formoterol, para incluir información procedente de ensayos clínicos (fundamentalmente el estudio SMART) en relación con un riesgo incrementado de acontecimientos y muertes relacionadas con el asma asociado al uso de salmeterol en comparación con otros medicamentos antiasmáticos. Posteriormente se han publicado nuevos estudios observacionales, metaanálisis y revisiones Cochrane cuyos resultados apuntan en el mismo sentido.

Aunque las principales guías clínicas de manejo y tratamiento del asma consultadas reflejan claramente que los BAAL sólo deben utilizarse cuando el paciente recibe corticoides inhalados y no deben administrarse como monoterapia, la AEMPS considera pertinente insistir en las siguientes recomendaciones:

- Los BAAL deben siempre ser utilizados de forma concomitante con corticoides inhalados (GCI) y solamente en el caso de que con el uso de estos últimos en monoterapia no se controle la sintomatología del paciente.
- Las combinaciones a dosis fijas de BAAL y GCI deben prescribirse cuando se considere apropiado para mejorar el cumplimiento terapéutico.
- Los BAAL no deben utilizarse para mejorar la sintomatología del asma inducida por el ejercicio sin el uso regular de GCI.
- El tratamiento con BAAL no debe iniciarse en pacientes con un deterioro rápido del asma.
- El tratamiento con BAAL debe iniciarse a dosis bajas y valorarse cuidadosamente la eficacia obtenida antes de decidir un incremento de dosis.

Una dosis diaria de 24 mcg de formoterol suele ser suficiente en la mayoría de los pacientes pediátricos. Dosis más elevadas deberían utilizarse sólo esporádicamente y únicamente cuando el control no se pueda mantener a dosis bajas.

El tratamiento con BAAL debe revisarse regularmente, considerándose el paso al escalón inferior de tratamiento cuando se consigue un control prolongado del asma.

2.14. Benzidamina: riesgo de errores de administración por ingestión oral de preparaciones tópicas ginecológicas

*La AEMPS está revisando la información disponible sobre este tipo de errores en España y adoptará las medidas oportunas para mejorar la información para los pacientes. Mientras tanto, recomienda a los profesionales sanitarios que adviertan claramente a los pacientes de que estos medicamentos son **exclusivamente de uso tópico o bucofaríngeo**, dado que no hay comercializados medicamentos monofármacos con benzidamina para su administración oral.*

La benzidamina es un antiinflamatorio no esteroideo que en España está disponible como enjuague bucal y pastillas o pulverizaciones bucales para el tratamiento de afecciones inflamatorias bucofaríngeas (Tantum bucal®/Tantum verde®), así como en solución tópica para lavados vaginales (Rosalgin® sobres y Rosalgin pronto®) para el tratamiento de vaginitis inespecíficas. También se encuentra disponible como antiinflamatorio tópico de uso externo en forma de pomada, crema y spray (Fulgium®, Tantum®).

Las agencias europeas de regulación de medicamentos han revisado los datos disponibles sobre errores de administración de benzidamina, (fundamentalmente procedentes de Italia y de la bibliografía) en los que se han utilizado

preparados para administración vaginal por vía oral. En los casos analizados se presentaron fundamentalmente síntomas gastrointestinales, aunque también de afectación del sistema nervioso central, cardiovasculares y de afectación bucofaríngea. La ingestión de dosis elevadas puede causar, además de síntomas del sistema nervioso central (excitación, debilidad muscular, somnolencia, delirio), alteraciones de la visión y del tacto.

Las conclusiones de esta revisión han sido que el uso de medicamentos con benzidamina para uso ginecológico se asocia frecuentemente con errores en la administración y que la mayoría de los casos ocurrieron con la presentación en sobres, destinados a la preparación de la solución ginecológica.

2.15. Colchicina: riesgo de sobredosis por errores de medicación

La AEMPS ha tenido conocimiento de varios casos graves de sobredosis accidental por colchicina, en pacientes que recibían tratamiento para el ataque agudo de gota, procedentes de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de errores de medicación, así como de casos publicados en la bibliografía.

En la nota informativa 2010/11, la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios el riesgo de sobredosis por este medicamento y las medidas necesarias para prevenir estas situaciones, con las siguientes recomendaciones:

- Antes de prescribir colchicina el médico debe descartar alteración de la función renal del paciente. Se necesitará un ajuste de la dosis en los casos de insuficiencia renal moderada (Clcr 30-50 ml/min). En caso de Clcr < 30ml/min está contraindicado su uso.
- El tratamiento del ataque agudo de gota se inicia con la administración de 1mg de colchicina. Si el alivio del dolor no se consigue, se puede administrar de nuevo 1 mg pasadas una o dos horas después de la primera toma. No se debe administrar más de 2 mg en 24 horas. Se puede continuar la administración hasta 4 días seguidos, pero sin superar la dosis total acumulada de 6 mg durante los 4 días.
- Se desaconseja el uso concomitante de colchicina junto con inhibidores de CYP3A4 o de la glicoproteína-P, ya que su uso simultáneo elevará los niveles plasmáticos de colchicina e incrementará su toxicidad: antibióticos macrólidos como claritromicina, telitromicina, eritromicina, josamicina; con ketoconazol, itraconazol, fluconazol; indinavir, atazanavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprena-

vir, fosamprenavir; diltiazem, verapamilo, zumo de pomelo y otros cítricos amargos. Tampoco debe utilizarse junto con ciclosporina. En casos necesarios se ajustará la dosis de colchicina.

- La colchicina es un medicamento de estrecho margen terapéutico y en sobredosis es muy tóxico, con gran variabilidad en cuanto a la dosis letal, entre 0,5 y 0,8 mg/kg de peso.
- Los síntomas de sobredosificación pueden tardar horas en manifestarse. Por ello, los pacientes que hayan recibido sobredosis requieren una inmediata evaluación médica. En su evolución se distinguen 3 fases: inicialmente se presentan síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal); en la segunda fase aparece fallo multiorgánico con hipotensión, shock cardiogénico, distres respiratorio, insuficiencia renal, daño hepático, afectación del SNC, hipocalcemia y supresión medular, con elevada morbimortalidad; finalmente, en una tercera fase, y si se recuperan, presentan leucocitosis de rebote, estomatitis y caída del cabello.
- Solo se debe utilizar bajo prescripción médica, explicando claramente al paciente la pauta posológica con el fin de evitar errores en la dosificación.

En España actualmente, existen comercializados dos medicamentos que contienen colchicina: Colchicine Houdé® 40 gránulos comprimidos y Colchimax® 60 comprimidos.

2.16. Octagamocta® (inmunoglobulina humana): retirada de todos los lotes

La AEMPS ha ordenado la retirada de todos los lotes de Octagamocta 50 mg/ml y 100 mg/ml solución para perfusión, del laboratorio Octapharma, S.A., de los puntos de distribución o dispensación donde se encuentren.

La nota informativa de la AEMPS indica lo siguiente:

- La AEMPS ha ordenado la retirada de la

totalidad de los lotes de Octagamocta (inmunoglobulina humana) 5% y 10%, por lo que ha dejado de estar disponible para su uso.

- La retirada se produce por el incremento en las notificaciones de eventos tromboembólicos (isquemia cerebral y miocárdica, así como trombosis venosa y arterial) detectado en Europa durante el segundo y tercer trimestres de 2010.
- Las causas de este incremento de eventos tromboembólicos está en estudio por parte de las autoridades reguladoras de toda Europa y en tanto no se esclarezcan las razones de este incremento se mantendrán las medidas cautelares.

Esta medida, adoptada el pasado 24 de septiembre, es continuación de la medida de retirada relativa a algunos lotes adoptada por la AEMPS el pasado mes de agosto (ver alerta farmacéutica nº 26/10 de 24 de agosto y sus ampliaciones de 20 de septiembre y de 24 de septiembre).

Esta decisión se ha tomado por un incremento de casos de eventos tromboembólicos detectados en diferentes países de Europa con la administración de Octagamocta 50 mg/ml. Aunque el uso de inmunoglobulinas se asocia a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos y la propia enfermedad y situación basal de los pacientes puede incrementar el riesgo de tales eventos, la tasa de notificación se ha incrementado significativamente en varios países de Europa.

El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H) no ha detectado un incremento significativo de casos notificados a lo largo de 2010. En concreto, se han recibido dos casos de eventos tromboembólicos a lo largo del tercer trimestre de 2010. En ambos casos los pacientes presentaban otros factores de riesgo para la aparición de eventos tromboembólicos. El consumo en España de Octagamocta 50 mg/ml y 100 mg/ml es bajo, representando sólo en torno al 10% del consumo global de inmunoglobulinas en España.

2.17. Tamoxifeno: riesgo de reducción de respuesta terapéutica en pacientes metabolizadores lentos de CYP2D6 o que utilizan medicamentos que inhiben el CYP2D6

Se recomienda evitar el uso de tamoxifeno con medicamentos inhibidores potentes del CYP2D6 y se tendrá en cuenta que los pacientes metabolizadores lentos de dicho citocromo pueden tener una respuesta terapéutica reducida a tamoxifeno. Se modificarán las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contengan tamoxifeno en este sentido.

El tamoxifeno se metaboliza predominantemente a través de la enzima CYP2D6 del citocromo P450, dando lugar a metabolitos activos de actividad farmacológica similar o superior.

Tras la publicación de diversos estudios que sugieren que los pacientes con alelos no funcionales del CYP2D6 o que se encuentren en tratamiento concomitante con medicamentos que inhiben el CYP2D6 no son adecuados para recibir tamoxifeno, las agencias europeas de medicamentos iniciaron una exhaustiva evaluación del asunto.

La revisión ha concluido con las siguientes consideraciones, que se incluirán en las fichas técnicas:

- Aunque los datos publicados, principalmente en mujeres posmenopáusicas tratadas por cáncer de mama con tamoxifeno, sugieren que el polimorfismo de CYP2D6 podría estar asociado con una variabilidad en la respuesta terapéutica al tratamiento, no existe evidencia suficiente como para poder recomendar pruebas de tipaje de CYP2D6 antes de iniciar el tratamiento con tamoxifeno.
- No se puede excluir una posible reducción en la eficacia de tamoxifeno con la administración concomitante de medicamentos inhibidores de CYP2D6, por lo que se debe evitar en la medida de lo posible la administración concomitante de tamoxifeno con inhibidores potentes del CYP2D6 (p.ej: paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet o bupropion).

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

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

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