

BOLETÍN

Número cuarenta y tres. Abril 2017. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- VACUNA FRENTE AL MENINGOCOCO DEL GRUPO B (BEXSERO®) Y ENFERMEDAD DE KAWASAKI
- TENOFOVIR Y FRACTURAS

3. ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

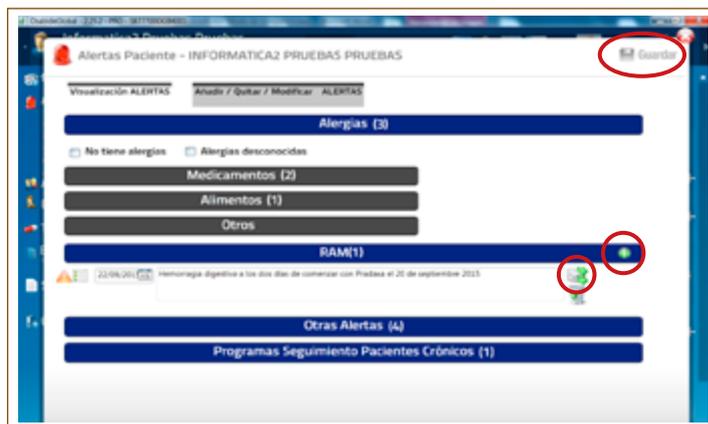
REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

Con la colaboración de Formación Continuada de la OSI Barrualde-Galdakao, se ha elaborado un breve video explicativo del proceso de registro y notificación de RAM en Osabide Global.

Los enlaces a las versiones (euskera, castellano) del mismo son:

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmakozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>



NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

VACUNA FRENTE AL MENINGOCOCO DEL GRUPO B (BEXSERO®) Y ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de dos casos de enfermedad de Kawasaki probablemente asociada a la vacuna frente al meningococo B.

El primer caso se trata de una niña de 3 años y 6 meses. El 04/08/2016 se le administra la 1ª dosis de Bexsero®. El 05/08/2016 comienza con fiebre (>39°C), exantema escarlatiniforme y odinofagia. Se realiza test rápido de estreptococo con resultado dudoso; ante sospecha de escarlatina se inicia tratamiento con amoxicilina. Dada la persistencia de fiebre alta (hasta 41°C), aumento del exantema, con leve prurito e hiperemia conjuntival bilateral, ingresa. Se

le diagnostica de enfermedad de Kawasaki e inicia tratamiento con ácido acetilsalicílico e inmunoglobulinas. Se realiza estudio cardiológico sin hallazgos patológicos. Durante el ingreso se constata ALT/GPT 149 U/L, fosfatasa alcalina 694 U/L. Ante buena evolución es dada de alta a los 6 días de ingreso. Diagnósticos: enfermedad de Kawasaki e hipertransaminasemia.

El segundo caso se trata de una niña de 18 meses. El 07/11/2016 recibe la 2ª dosis de Bexsero® (1ª dosis el 31/08/2016). El 09/01/2017 ingresa por cuadro febril de hasta 40°C con exantema generalizado de 5 días de evolución. Diagnosticada inicialmente de escarlatina, recibe tratamiento con amoxicilina, a pesar de lo cual

Por favor comunicar **todas** las sospechas de reacciones a estos **nuevos medicamentos**:

Acidinio (▼ Eklira Genuair®, ▼ Bretaris Genuair®,
▼ Duaklir Genuair®, ▼ Brimica Genuair®)
Alogliptina (▼ Vipidia®, ▼ Vipdomet®, ▼ Incresync®)
Dapagliflozina (▼ Ebymect®, ▼ Edistride®, ▼ Forxiga®,
▼ Xigduo®)

Edoxaban (▼ Lixiana®)
Empagliflozina/Metformina (▼ Synjardy®)
Idarucizumab (▼ Praxbind®)
Nivolumab (▼ Opdivo®)
Vilanterol (▼ Rellvar Ellipta®, ▼ Anoro®)

persiste la sintomatología (estreptotest y frotis faríngeo negativos). Se realiza test rápido de VRS y gripe, que son negativos, radiografía de tórax sin hallazgos, y analítica con PCR de 32 mg/dl, PCT 10.06 ng/dl, GOT 32 U/L, GPT 45 U/L, Hb 11.4 gr/dl, Hto 33.3%, Leucocitos 5380/mm³, plaquetas 246.000/mm³. A su ingreso, dado que cumple criterios de Enfermedad de Kawasaki, se administran inmunoglobulinas y ácido acetilsalicílico. Es valorada por cardiología infantil, no observándose aneurismas coronarios, presentando únicamente insuficiencia leve de ambas válvulas AV, con normalización al alta. Alta el 16/01/2017. Diagnóstico: enfermedad de Kawasaki.

Comentario

Bexsero® es una vacuna indicada para la inmunización activa, a partir de los 2 meses de edad, frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* serogrupo B. Bexsero® es la primera y única vacuna frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B actualmente autorizada en la Unión Europea.

Esta vacuna no se ha introducido de manera sistemática en ningún país hasta el momento, excepto en el Reino Unido que la incluyó en su programa de inmunización infantil en septiembre/2015. Las autoridades sanitarias del Reino Unido recomendaron la vacunación a todos los niños nacidos a partir del 1/mayo/2015, a los 2 meses de edad, a los 4 meses y una dosis de recuerdo a los 12-13 meses (1). Recientemente, se han publicado los resultados recogidos en los primeros 10 meses del programa, con una cobertura del 95% para la primera dosis y 88% para las dos primeras dosis. La efectividad de la vacuna fue del 82,9% frente a cualquier cepa de meningococo B y del 94% frente a las cepas de meningococo B cubiertas por la vacuna, en los lactantes que recibieron las dos primeras dosis de la vacuna (2). Los casos de enfermedad meningocócica por meningococo B se redujeron en un 50% en la población objeto de vacunación, comparado con los 4 años anteriores a la vacunación. Este es el primer estudio que evalúa la efectividad e impacto de esta vacuna. Sin embargo, es necesario un seguimiento a más largo plazo para confirmar estos resultados, y determinar cuánto tiempo podría durar la inmunidad después de la dosis de recuerdo de los 12 meses.

Previamente, su eficacia clínica se había evaluado solamente mediante estudios de inmunogenicidad, estudiando la respuesta de anticuerpos bactericidas mediada por complemento humano frente a cada uno de los antígenos de la vacuna, mostrando que la vacuna es inmunogénica frente a las cepas de meningococo B expresados en la vacuna en lactantes, niños, adolescentes y adultos (3). Sin embargo, en 2013, el uso de la vacuna en un brote de enfermedad meningocócica por serogrupo B, en dos universidades de Estados Unidos, mostró que un tercio de los vacunados con dos dosis no desarrollaron aparentemente una inmunidad protectora frente a la cepa del brote (4), planteando dudas sobre el alcance de la respuesta de la vacuna. De ahí, la importancia de los estudios epidemiológicos basados en la población, como el del Reino Unido, para proporcionar evidencia sobre la efectividad e impacto de esta nueva vacuna en los programas de vacunación.

La seguridad de Bexsero® se evaluó en 14 ensayos clínicos controlados, incluyendo 8.776 sujetos, a partir de 2 meses de edad, que recibieron al menos una dosis de Bexsero®, de los cuales 5.849 fueron lactantes y niños menos de dos años. En este grupo de edad la reacción adversa local y sistémica más comúnmente observada fue dolor agudo a la presión, eritema en el lugar de inyección, fiebre e irritabilidad (5). El uso profiláctico de paracetamol redujo la incidencia y gravedad de la fiebre, sin afectar a la inmunogenicidad de la vacuna ni tampoco del resto de vacunas de calendario administradas simultáneamente.

En adolescentes y adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos

fueron dolor en el lugar de inyección (86%), malestar general (51%) y cefalea (42%) (3).

Los efectos adversos raros y graves registrados en ensayos clínicos con Bexsero® incluyen: convulsiones febriles y no febriles y enfermedad de Kawasaki.

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica, generalmente autolimitada, que se manifiesta con fiebre y signos de inflamación aguda y que se resuelve sin terapia, aproximadamente en 12 días. Sin embargo, pueden desarrollarse graves complicaciones como aneurismas coronarios, disminución de la contractilidad miocárdica e insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, arritmias y oclusión arterial periférica (6).

En los ensayos clínicos con esta vacuna se notificaron 7 casos de Kawasaki, 6 en sujetos que habían recibido la vacuna y 1 en grupo control que recibió vacuna antimeningococo C. El comienzo varió entre 1 día a 5,5 meses después de la vacunación; 3 casos ocurrieron dentro del mes y los otros 3 casos después del mes post-vacunación (7). Posteriormente, cuando la vacuna se utilizó en dos brotes de enfermedad meningocócica por serogrupo B en dos universidades de Estados Unidos (8) y un brote en Saguenay-Lac-Saint-Jean, distrito de Quebec, Canadá, (9) no se registró ningún caso de enfermedad de Kawasaki.

En la base de datos de Farmacovigilancia de la EMA (EudraVigilance), a fecha 21/marzo/2017, hay 3.427 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a Bexsero® y de éstas, 16 casos son enfermedad de Kawasaki (tabla 1). Además, existe desproporcionalidad [PRR (IC95%) =39,76 (24,23-65,25)], es decir este efecto adverso se ha comunicado más frecuentemente asociado a Bexsero® que a otros medicamentos. Es importante recordar que esta desproporcionalidad solo debe ser considerada en el contexto de la detección de señales, y no permite la cuantificación del verdadero riesgo.

Teniendo en cuenta que el número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos con Bexsero® es insuficiente para establecer una relación de causalidad con los efectos adversos raros, como la enfermedad de Kawasaki, es necesario una monitorización de estos efectos adversos mediante actividades de farmacovigilancia y estudios observacionales de seguridad post-comercialización.

Tabla 1. Resumen de los casos de enfermedad de Kawasaki y Bexsero® en EudraVigilance

Caso	Edad (años)	Sexo	Latencia (días)	Desenlace
1	3	M	13	recuperado
2	desc	M	4	recuperado con secuelas
3	desc	F	desc	desconocido
4	4	M	3	recuperado con secuelas
5	4	F	35	recuperado
6	desc	M	13	no recuperado
7	desc	F	desc	no recuperado
8	5	M	desc	desconocido
9	desc	F	13	recuperado
10	3	F	1	recuperado
11	1	F	37	recuperado
12	desc	M	5	recuperado con secuelas
13	2	F	32	recuperado
14	3	F	2	recuperándose
15	2	M	desc	desconocido
16	1	F	58	recuperado

1. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/437906/150622_MenB_bipartite_letter.pdf

2. Parikh S.R., Andrews N.J., Beebeejaun K., Campbell H., Ribeiro S., Ward C., White J.M., Borrow R., Ramsay M.E., Ladhani S.N. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet* 2016; 388(10061):2775-82.

3. Nolan T., O'Ryan M., Wassil J., Abitbol V., Dull P. Vaccination with a multicomponent meningococcal B vaccine in prevention of disease in adolescents and young adults. *Vaccine* 2015; 33(36):4437-45.

4. Basta N.E., Mahmoud A.A., Wolfson J., Ploss A. et al. Immunogenicity of a Meningococcal B Vaccine during a University Outbreak. *N Engl J Med* 2016; 375(3):220-8.

5. Ficha técnica de Bexsero http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf

6. Sundel R. *Kawasaki disease: Clinical features and diagnosis*. This topic last updated: Feb 22, 2016 http://www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=kawasaki&selectedTitle=1%7E150

7. O'Ryan M., Stoddard J., Toneatto D., Wassil J., Dull P.M. A multi-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): the clinical development program. *Drugs* 2014; 74(1):15-30.

8. McNamara L.A., Shumate A.M., Johnsen P., MacNeil J.R., Patel M., Bhavsar T. et al. First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak. *Pediatrics* 2015; 135(5):798-804.

9. Rapport intérimaire de surveillance de la sécurité de la première dose du vaccin contre le méningocoque de sérotype B au Saguenay-Lac-Saint-Jean. Gouvernement du Québec (2014). https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1885_Vaccin_Meningocoque_SerogroupeB.pdf

TENOFOVIR Y FRACTURAS

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha recibido cuatro notificaciones de fracturas óseas asociadas al uso de Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF). Se trata de pacientes con infección por VIH, en tratamiento antirretroviral (TAR), que han padecido fracturas patológicas (tabla 1).

Caso 1. Varón de 53 años. AP relevantes: Fumador, exADVP coinfectado con VIH y VHC, presenta una disfunción hipofisaria que condiciona una insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo hipogonadotropo. Toma 20 mg de hidrocortisona oral y TAR como tratamiento diario. Tras 6 meses con dorsolumbalgia de características mecánicas, sin afectación radicular ni medular, presenta un chasquido en zona lumbar que le imposibilita caminar. En radiografía y RNM se objetivan aplastamientos vertebrales crónicos en columna dorsal con imágenes sugestivas de osteoporosis.

Caso 2. Mujer de 55 años. AP relevantes: Fumadora, exADPV, infección del VIH en TAR, infección por VHC (tratada en 2015 con daclatasvir y sofosbuvir), osteoporosis (confirmada por densitometría ósea) y déficit de vitamina D en tratamiento farmacológico. Presenta agudización de dolores crónicos en ambos pies. En RNM se ob-

servan múltiples fracturas epifisarias por insuficiencia/stress, afectando de forma bilateral epifisis distal tibial, cuerpo del astrágalo, calcáneo y cuboides.

Caso 3. Mujer de 53 años. AP relevantes: fumadora, infección del VIH en TAR, sospecha de osteoporosis pendiente de densitometría ósea. Tratamiento habitual: calcio y vitamina D. Tras esfuerzo físico presenta gonalgia izquierda e imposibilidad para caminar. En el servicio de urgencias realizan radiografía donde se observa fractura de meseta tibial no desplazada.

Caso 4. Varón de 67 años. AP relevantes: fumador, infección del VIH en tratamiento farmacológico, hepatitis crónica por VHB con carga viral indetectable, déficit de vitamina D en tratamiento farmacológico. El paciente sufre una torsión de pie izquierdo. En el servicio de urgencias es diagnosticado de fractura de base del 5º metatarsiano e inmovilizan con botín de yeso. Tres meses más tarde presenta edema e impotencia funcional de tobillo. Se realiza RNM donde se observa extenso edema óseo de las estructuras del tarso y región distal de tibia y peroné, junto con fractura no consolidada de base de 5º metatarsiano, compatible con osteoporosis transitoria/edema óseo transitorio.

Tabla 1. Resumen de los 4 casos de tenofovir y fracturas

	Sexo	Edad (años)	Duración infección VIH (años)	Años tratamiento antirretroviral	Latencia tenofovir (años)	Coinfección con VHC	RAM
1	Hombre	53	>24	21	13	Sí	Fracturas vertebrales
2	Mujer	55	24	24	9	Sí	Fractura ambos tobillos
3	Mujer	53	10	7	7	No	Fractura meseta tibial
4	Hombre	67	13	13	11	No	Fractura 5º metatarsiano

Comentario

Los pacientes con infección por VIH han visto aumentada su esperanza de vida gracias al TAR, y al llegar a edades más avanzadas, la osteopenia y la osteoporosis han pasado a ser más prevalentes. Un meta-análisis que incluyó 20 estudios transversales mostró una prevalencia del 67% para osteopenia y 15% para osteoporosis en pacientes VIH (1). La pérdida de densidad mineral ósea en los pacientes VIH suele ser multifactorial. Los factores de riesgo tradicionales (género femenino, edad avanzada, índice de masa corporal bajo, sedentarismo, uso de esteroides) pueden interactuar con factores relacionados con el VIH como hipogonadismo o malnutrición. El sedentarismo, ingesta subóptima de calcio y vitamina D, tabaco, uso de alcohol y opiáceos, depresión y bajos niveles de testosterona son prevalentes en estos pacientes (2). Además, parece que el propio VIH contribuye a la pérdida ósea al provocar activación crónica de linfocitos T, los cuales producen citoquinas que activan los osteoclastos.

Durante el inicio del TAR se ha descrito una disminución de la densidad mineral ósea, aunque la magnitud de esta pérdida es aproximadamente 1-3% mayor con regímenes que contienen TDF (3). Este efecto ocurre durante el primer año de tratamiento, y posteriormente se estabiliza.

El TDF es un análogo de nucleótidos que actúa inhibiendo la transcriptasa inversa del VIH y la polimerasa del VHB. Su uso está indicado para la infección por VIH y la hepatitis B crónica. En cuanto a la relación entre TDF y riesgo de fractura, se han publicado distintos estudios con resultados contradictorios. Un estudio de cohortes retrospectivo encontró un aumento del riesgo de fractura osteoporótica del 12% por año de exposición a TDF (4); sin embargo, un estudio de casos y controles mostró disminución del riesgo (5). Finalmente, dos estudios de cohortes (6, 7) y uno de casos y controles (8) no encontraron asociación.

El mecanismo por el que el tenofovir puede afectar al hueso no está claro, puede ser por un efecto directo (sobre los osteoclastos y/o osteoblastos) o bien por un efecto indirecto (en el túbulo proximal renal y/o sobre el metabolismo de la vitamina D). Estudios in-vitro han demostrado la expresión alterada de los genes implicados en la señalización celular y en el metabolismo de aminoácidos en osteoclastos y osteoblastos expuestos a dosis fisiológicas de tenofovir. Por otra parte, el efecto indirecto del tenofovir sobre el hueso, a través del sistema renal, puede deberse a una tubulopatía proximal que incluye el Síndrome de Fanconi, la cual está asociada a osteomalacia (3). También se ha asociado a aumentos en la concentración sérica de hormona paratiroidea (9). En un estudio multicéntrico de pacientes jóvenes HIV en tratamiento estable con regímenes conteniendo tenofovir (n=118) o sin tenofovir (n=85), las concentraciones plasmáticas más altas de tenofovir se asociaron con concentraciones más altas de proteína fijadora de vitamina D, que conduce a menor concentración de calcitriol libre, lo cual sugiere una deficiencia funcional de la vitamina D, que explicaría el aumento de la hormona paratiroidea asociada a tenofovir (10).

Una formulación más reciente del tenofovir, tenofovir alafenamida (TAF), presenta una eficacia no inferior y menor efecto sobre la densidad mineral ósea que TDF, y no existen hasta ahora datos de que se asocie con fracturas. Aunque ambas formulaciones son pro-fármacos, tras la administración de TAF se alcanzan concentraciones plasmáticas de tenofovir más bajas que con TDF, lo que probablemente se relacione con menor toxicidad renal y ósea (11).

En conclusión, los pacientes con infección VIH tienen una más alta prevalencia de factores de riesgo para desarrollar osteoporosis y la exposición a TDF puede contribuir a incrementar el riesgo de fracturas osteoporóticas.

- Brown T.T., Qaqish R.B. *Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review.* AIDS 2006; 20:2165.
- Weinberg M., Schambelan M. *Bone and calcium disorders in HIV-infected patients.* This topic last updated: Sep 14, 2016. http://www.uptodate.com/contents/bone-and-calcium-disorders-in-hiv-infected-patients?source=search_result&search=Bone+and+calcium+disorders+in+HIV-infected+patients&selectedTitle=1%7E150
- Grant P.M., Cotter A.G. *Tenofovir and bone health.* Current Opinion in HIV and AIDS 2016, 11(3), 326-332.
- Bedimo R., Maalouf N.M., Zhang S., Drechsler H., Tebas P. *Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents.* AIDS 2012; 26: 825-831.
- Mundy L.M., Youk A.O., McComsey G.A., Bowlin S.J. *Overall benefit of antiretroviral treatment on the risk of fracture in HIV: nested case-control analysis in a health-insured population.* AIDS 2012; 26:1073-1082.
- Sharma A., Shi Q., Hoover D.R. *et al. Increased fracture incidence in middle-aged HIV-infected and HIV-uninfected women: updated results from the women's interagency HIV study.* J Acquir Immune Defic Syndr 2015; 70:54-61.

- Gedmintas L., Wright E.A., Dong Y., Lehmann E., Katz J.N., Solomon D.H., Losina E. *Factors associated with fractures in HIV-infected persons: which factors matter?* Osteoporosis International 2017; 28:239:244.
- Yong M.K., Elliot J.H., Woolley I.J., Hoy J.F. *Low CD4 count is associated with an increased risk of fragility fracture in HIV-infected patients.* J Acquir Immune Defic Syndr 2011; 57: 205-210.
- Masiá M., Padilla S., Robledano C., López N., Ramos J.M., Gutiérrez F. *Early changes in Parathyroid Hormone Concentrations in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy with Tenofovir.* AIDS Research and Human Retroviruses 2012; 28(3): 242-246.
- Havens P.L., Kiser J.J., Stephensen C.B., Hazra R. *et al. Association of higher plasma vitamin D binding protein and lower free calcitriol levels with tenofovir disoproxil fumarate use and plasma and intracellular tenofovir pharmacokinetics: cause of a functional vitamin D deficiency?* Antimicrob Agents Chemother 2013; 57(11):5619-5628.
- Sax P.E., Wohl D., Yin M.T. *et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials.* Lancet 2015; 385:2606.

ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

Señales de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos.

La lista completa se puede consultar en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

Propofol, valproato – Interacción farmacocinética que conduce a una mayor exposición a propofol	Se ha comprobado la necesidad de dosis inferiores de propofol en pacientes a los que se administra valproato. Cuando se administran de forma concomitante, se debe considerar una reducción de la dosis de propofol.
Acenocumarol – Calcifilaxis	La calcifilaxis es un síndrome raro de calcificación vascular con necrosis cutánea asociado a una elevada mortalidad. Esta afección se desarrolla principalmente en pacientes con una enfermedad renal en fase terminal sometidos a diálisis o en pacientes con factores de riesgo conocidos tales como deficiencia de proteína C o S, hiperfosfatemia, hipercalcemia o hipoalbuminemia. Se han notificado casos raros de calcifilaxis en pacientes que tomaban antagonistas de la vitamina K aunque no padecieran una enfermedad renal.
Vildagliptina – Penfigoide	Se han notificado lesiones de la piel exfoliativas y bullosas, incluido el penfigoide buloso, asociadas a vildagliptina con frecuencia no conocida.
Fluconazol – Aborto espontáneo y muerte fetal	Un estudio observacional ha indicado un mayor riesgo de aborto espontáneo en las mujeres tratadas con fluconazol durante el primer trimestre. Se han notificado casos de malformaciones congénitas múltiples (como braquicefalia, displasia del oído, fontanela anterior grande, arqueamiento del fémur y sinostosis radio-humeral) en lactantes cuyas madres habían sido tratadas durante 3 meses o más con dosis altas (400-800 mg/día) de fluconazol debido a coccidioidomicosis. La relación entre los efectos mencionados y el empleo de fluconazol no está clara. No debe utilizarse fluconazol durante el embarazo, a las dosis habituales y en tratamientos a corto plazo, a menos que sea claramente necesario.
Metilfenidato – Priapismo	Se han notificado erecciones prolongadas y dolorosas asociadas al uso de medicamentos con metilfenidato, relacionadas de forma principal con un cambio en la pauta de tratamiento.
Olanzapina – Síndrome de piernas inquietas	Se ha incluido en la descripción de las reacciones adversas el síndrome de piernas inquietas como poco frecuente (>1/1000).

SUSCRÍBASE AL BOLETÍN EN FORMATO ELECTRÓNICO

Este boletín sólo se distribuye por vía electrónica. Los profesionales sanitarios que trabajan en Osakidetza recibirán el boletín en su dirección electrónica de trabajo y **no necesitan** suscribirse.

El resto de profesionales que deseen recibir el boletín deben enviar un e-mail a farmacovigilancia@osakidetza.eus indicando la dirección de correo electrónico en la que desean recibirlo.

Puede consultar los números publicados (a partir del nº 18) en:

http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkfarm06/es/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/farma03.html

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**
Teléfono : 94 400 7070 • Fax : 94 400 7103 • Email: farmacovigilancia@osakidetza.eus



FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, 46-A
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Salud
Dirección de Farmacia