

BOLETÍN

Número cuarenta y cinco. Abril 2018. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. FARMACOVIGILANCIA, ¿QUO VADIS?

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- LINAGLIPTINA E INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA
- CICLOSPORINA Y COREA

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

FARMACOVIGILANCIA, ¿QUO VADIS?

Un libro "Pharmacovigilance. Critique and Ways Forward" (Adis), editado recientemente por los directores (antiguo y actual) del Uppsala Monitoring Centre, revisa el pasado y el futuro de la farmacovigilancia. De acuerdo con sus editores existen dos aproximaciones en farmacovigilancia: la perspectiva inicial e histórica, más centrada en el análisis clínico de casos individuales y series de casos, y la perspectiva epidemiológica de salud pública basada en los estudios observacionales, desarrollada posteriormente, favorecida en buena medida por la expansión de las bases de datos, que permiten analizar grandes volúmenes de información. La lógica y la experiencia nos dicen que ambas aproximaciones han tenido y tienen su lugar en farmacovigilancia. Además, aunque la Medicina Basada en la Evidencia considere los casos individuales de reacciones adversas (RA) en el nivel más bajo de la evidencia, las decisiones reguladoras de medicamentos se han basado en buena parte en tales evidencias, incluso considerando que la infranotificación de RA puede ser del 95% (1).

Lo anterior se puede ilustrar con algunos ejemplos históricos: en mayo de 2001, cuando en el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) se analizó la señal cerivastatina-rabdomiolisis, el nº de casos de dicha RA era 33 para cerivastatina y 14 para el resto de estatinas. Los datos procedentes de estudios observacionales en bases de datos reforzaron la señal y condujeron a la retirada del medicamento del mercado en julio de 2001. En la señal de asociación veraliprida-reacciones psiquiátricas y neurológicas, el nº de casos cuando se analizó era únicamente de 6, lo que no fue obstáculo para que en 2005 se retirara.

Por otra parte, a lo largo de los años, la farmacovigilancia ha evolucionado de su foco inicial en la detección de nuevas señales hacia el uso más racional de los medicamentos. Se trata, cuando se conoce un riesgo, entre otras medidas, de mejorar la comunicación y educación de los profesionales sanitarios, para intentar evitarlo y esto no es fácil conseguirlo. Algunos ejemplos de **fracasos** recientes nos ilustran al respecto:

- Metotrexato. A pesar de que se conoce desde hace años la posibilidad de errores en la toma de metotrexato oral por los pacientes diagnosticados de enfermedades reumáticas, al confundir la toma semanal, indicada en su caso, con la toma diaria, indicada en el caso de padecer una neoplasia, las confusiones siguen existiendo, con consecuencias, a veces, mortales. Mientras llega alguna medida más eficaz, como pudiera ser la existencia de dos presentaciones de diferente nombre (metotrexato y metotrexato semanal), los médicos prescriptores deberían extremar la información a los pacientes, tanto verbal como impresa,

incluyendo advertencias de la gravedad de la confusión. Por su parte, los farmacéuticos de oficina de farmacia, deberían ser conscientes de que la información existente en los envases de cada una de las marcas de metotrexato, no es la misma, y advertir expresamente a los pacientes, en el momento de entregarles el envase, de la peligrosidad del producto y de tomarlo siguiendo estrictamente las instrucciones recibidas del médico.

- Brivudina (Nervinex®) - 5 fluoropirimidínicos (tegafur, capecitabina, floxuridina, flucitosina). Esta interacción puede ser mortal. Los médicos que prescriban brivudina (antiherpético) deberían asegurarse previamente de que el paciente no tome como anti-neoplásico un inhibidor de la dihidropirimidina dehidrogenasa, o como antifúngico flucitosina (profármaco de tegafur) y en caso de desconocer si los toma, no prescribir brivudina por precaución. En Presbide, al prescribir brivudina, aparece un mensaje advirtiendo que el paciente no esté tomando ni terapia antineoplásica, ni preparación tópica que contenga 5-fluorouracilo. De igual forma, los farmacéuticos de oficina de farmacia, deberían vigilar más estrechamente la dispensación de brivudina. Desgraciadamente, a pesar de que ya en marzo de 2006 Diario Médico publicó una sentencia de indemnización por un caso mortal y de las sucesivas Notas Informativas de la Agencia española de medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS) de junio de 2012 y septiembre de 2017, siguen produciéndose casos en España (2).
- Acido valproico - riesgos fetales. Desde 2014 se informó (Nota Informativa de la AEMPS) del grave riesgo para el feto de su consumo por la mujer embarazada. Recientemente, Nota Informativa de febrero de 2018, la AEMPS ha constatado la insuficiencia de las medidas adoptadas en 2014 y ha dado un paso más contraindicando el valproico en embarazadas con trastorno bipolar, y en mujeres en edad fértil (en este caso, salvo que no se pudiera usar otro medicamento). Además, en embarazadas con epilepsia sólo se puede usar si no es posible otra alternativa terapéutica. No hay datos en España de los niños afectados, pero si se extrapolan las cifras conocidas de Francia y Reino Unido, podrían ser miles.

Todo lo anterior nos lleva al punto de partida del objeto de la farmacovigilancia. Tanto si se analizan casos individuales, grandes bases de datos como Eudravigilance o estudios observacionales publicados, y se identifican problemas de seguridad de medicamentos, resulta fundamental hacer llegar esa información a los profesionales sanitarios, para que la incorporen a sus hábitos diarios al prescribir, dispensar o administrar un medicamento.

1. Arnaiz JA, Carné X, Riba N, Codina C, Ribas J, Trilla A. The use of evidence in pharmacovigilance. Case reports as the reference source for drug withdrawals. Eur J Clin Pharmacol 2001;57(1):89-91

2. Albizuri-Prado A, Sánchez-Orta A, Gómez-Fernández C, Arranz Sánchez D, Herranz Pinto P. Interacción farmacológica letal. Med Clin (Barc) 2017;149(9).

LINAGLIPTINA E INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha recibido una notificación de sospecha de insuficiencia cardiaca congestiva por linagliptina. Se trata de un hombre de 91 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, bloqueo de la conducción, segmento PR largo y un episodio de diverticulitis aguda. Como tratamiento habitual, el paciente toma: metformina/linagliptina 850/2,5 mg/12 horas, ácido acetilsalicílico 100 mg/día, ramipril 2,5 mg/día, simvastatina 10 mg/día y ebastina 20 mg/día. El 30 de noviembre de 2017 acude a Urgencias de hospital por aumento progresivo de disnea y edemas en extremidades inferiores. Presenta leve ortopnea sin cuadro infeccioso concomitante. El día anterior durante la noche sufre un presíncope al incorporarse, sin pérdida de conocimiento. El paciente es ingresado en Medicina Interna. En el ecocardiograma y el Holter realizados se aprecian cardiopatía hipertrófica septal con fracción de eyección del ventrículo izquierdo en el límite bajo de la normalidad, y leve bloqueo auriculoventricular de 2º grado Mobitz I. También se observan hiperpotasemia leve en paciente tratado con IECA, e hiponatremia leve crónica de tipo Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética, agudizada en contexto de insuficiencia cardiaca. El diagnóstico final es insuficiencia cardiaca congestiva. Durante el ingreso evoluciona favorablemente, respondiendo a diuréticos y restricción hídrica (previo al ingreso el paciente tomaba unos 2 litros de agua al día). Se resuelve la insuficiencia cardiaca, y el paciente es dado de alta el 5 de diciembre de 2017. Se suspenden linagliptina, ramipril y ebastina, y se añade furosemida. El médico considera la linagliptina, que fue añadida en marzo de 2016, relacionada con la insuficiencia cardiaca.

Comentario

La diabetes mellitus incrementa el riesgo cardiovascular, el riesgo de insuficiencia cardiaca y la mortalidad. Hasta el momento, la insuficiencia cardiaca a pesar de su morbimortalidad, no había sido incluida entre las variables principales en estudios de seguridad cardiovascular de las terapias hipoglucemiantes. Sin embargo, debido al incremento en la incidencia de ingresos por insuficiencia cardiaca y la mortalidad asociada, ha comenzado a aparecer como variable secundaria en este tipo de estudios (1).

La linagliptina es un antidiabético oral perteneciente al grupo de los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4), y está indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II. Otros miembros de este grupo son: alogliptina, saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina. Los inhibidores de la DPP-4 bloquean la degradación de las incretinas, como el péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1), y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP); lo que resulta en un aumento de los efectos insulíntricos de éstas en el periodo postprandial. La linagliptina se une de forma reversible a la DPP-4, aumentando la secreción de insulina y disminuyendo la secreción de glucagón, lo que produce una mejora general en la homeostasis de la glucosa (2). Algunos estudios han mostrado que la DPP-4 está implicada en la degradación de múltiples proteínas, incluidas algunas importantes en la regulación de la función cardiovascular, como por ejemplo el péptido natriurético cerebral (BNP) (3).

En los últimos años se han llevado a cabo ensayos clínicos con saxagliptina (SAVOR-TIMI) (4), alogliptina (EXAMINE) (5), y sitagliptina (TECOS) (6). En todos ellos se comparó el fármaco frente a placebo, y se analizaron los efectos cardiovasculares. Como variables principales se evaluaron la muerte por acontecimiento cardiovascular, infarto de miocardio o aparición

de angina, mientras que como variable secundaria se evaluó la hospitalización debida a insuficiencia cardiaca. Los resultados en este último objetivo, mostraron un mayor número de ingresos por insuficiencia cardiaca entre los tratados con saxagliptina, que en el grupo placebo [3,5 frente a 2,8%; Hazard Ratio 1,27, Intervalo de Confianza 95% 1,07–1,51; P=0,007]. Sin embargo para la alogliptina, solo se observó una mayor tasa de nuevos ingresos por insuficiencia cardiaca en pacientes sin historia previa [2,2 frente a 1,3% en el grupo placebo; HR 1,76, IC 95% 1,07–2,9; P=0,026]. Por otro lado, la sitagliptina no parece afectar a las tasas de hospitalización por insuficiencia cardiaca, obteniéndose resultados similares en la rama de tratados y en la de placebo [HR 1,00; IC 95% 0,83–1,20; P=0,98]. En conclusión, antes de iniciar tratamiento con saxagliptina y alogliptina se han de considerar los riesgos y beneficios en pacientes en riesgo de padecer insuficiencia cardiaca (7). La FDA en 2014 advirtió que tanto saxagliptina como alogliptina pueden aumentar el riesgo de insuficiencia cardiaca, por lo que recomienda suspender estos fármacos en pacientes que la hayan desarrollado (8).

Se han llevado a cabo 2 ensayos clínicos con linagliptina (CAROLINA: fase III frente a glimepirida, y CARMELINA: fase IV frente a placebo), en los cuales se pretende analizar la seguridad cardiovascular y renal. Aún no se han publicado los resultados, por lo que se desconoce si hay asociación entre linagliptina e insuficiencia cardiaca (1).

Un metaanálisis de 2016 mostró que el incremento del riesgo de insuficiencia cardiaca no parece ser un efecto de grupo, sino que podría tratarse de un efecto específico de cada fármaco. Aunque todos ellos han sido sintetizados para inhibir la DPP-4, sus efectos sobre otros sustratos de esta enzima podrían ser los causantes de los efectos adversos. Entre los resultados que comunican estos autores, se ha encontrado que la saxagliptina incrementa significativamente el riesgo de insuficiencia cardiaca, especialmente en aquellos pacientes con alto riesgo cardiovascular. Por ello, proponen que saxagliptina debería evitarse en mayores de 65 años, con un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m², y con historia de más de 10 años de diabetes mellitus (9).

Un metaanálisis en red publicado en diciembre de 2017, evaluó el riesgo de insuficiencia cardiaca entre todos los inhibidores de DPP-4 (alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina). Además de comparar las gliptinas entre sí, también se compararon con placebo y un comparador activo, entre los que se incluyen diversos hipoglucemiantes. Estos autores mostraron que la única que incrementa significativamente el riesgo de insuficiencia cardiaca comparada con placebo, fue alogliptina. Para la linagliptina encontraron que parece incrementar el riesgo, pero la diferencia frente a placebo no fue significativa. En cuanto a saxagliptina y sitagliptina, obtuvieron que el incremento del riesgo era comparable al del grupo placebo. El orden que proponen de mayor a menor seguridad en relación al riesgo de insuficiencia cardiaca es: vildagliptina, saxagliptina, sitagliptina, linagliptina y alogliptina. Concluyen que se ha de tener en cuenta este riesgo antes de prescribir gliptinas, especialmente en aquellos pacientes con antecedentes (10).

En la base de datos de farmacovigilancia de la OMS (Uppsala Monitoring Centre, *VigiBase*), ya se generó en septiembre de 2014 una señal de posible relación causal para la asociación linagliptina – insuficiencia cardiaca. Hasta enero de 2018 en *VigiBase* había registrados 86 casos de insuficiencia cardiaca con linagliptina y sus asociaciones como fármacos sospechosos, de un total de 6.923 notificaciones para linagliptina (11).

Asimismo, se ha consultado la base de datos de farmacovigilancia de la EMA (*EudraVigilance*), con el objetivo de ver si se han generado señales a nivel europeo. Para ello, se ha realizado una búsqueda individual por principio activo para cada inhibidor de DPP-4, incluyendo las asociaciones y la reacción adversa (insuficiencia cardiaca). En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos (24 de enero de 2018). Todas las gliptinas excepto sitagliptina, generan señal de desproporción para insuficiencia cardiaca, lo que concuerda con la bibliografía anteriormente comentada (12).

Tabla 1. Número de casos notificados de insuficiencia cardiaca para las gliptinas y sus correspondientes ROR.

| Principio Activo | Nº Casos Insuficiencia Cardiaca | ROR (IC 95%) |
|------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Alogliptina | 28 | 3,49 (2,40 – 5,09) |
| Linagliptina | 64 | 1,99 (1,56 – 2,55) |
| Saxagliptina | 62 | 3,14 (2,44 – 4,04) |
| Sitagliptina | 204 | 0,60 (0,52 – 0,69) |
| Vildagliptina | 83 | 1,26 (1,01 – 1,56) |

*ROR Reporting Odds Ratio.

1. Asleh R, Sheikh-Ahmad M, Briassoulis A et al. The influence of anti-hyperglycemic drug therapy on cardiovascular and heart failure outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Fail Rev* (2017).
2. Ficha técnica Jentaduetto® 850/2.5 mg metformina/linagliptina. Accesible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/12780006/FT_12780006.html.pdf
3. Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev* 2014, 35(6):992–1019.
4. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014 Oct 28; 130(18):1579-88.
5. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015 May 23; 385(9982):2067-76.
6. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16; 373(3):232-42.

7. Gourgari E, Wilhelm E, Hassanzadeh H, et al. A comprehensive review of the FDA-approved labels of diabetes drugs: indications, safety, and emerging cardiovascular safety data. *J Diabetes Complications*. 2017 Dec; 31(12):1719-1727.
8. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. 2014 Feb. Accesible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM493965.pdf> [accessed Jan 22, 2018].
9. Kongwatcharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S, et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2016 May 15; 211:88-95.
10. Guo WQ, Li L, Su Q, et al. Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Heart Failure: A Network Meta-Analysis. *Value Health*. 2017 Dec; 20(10): 1427-1430.
11. Herrera R. Linagliptin and Cardiac Failure. Uppsala Monitoring Centre, World Health Organization. WHO SIGNAL Sep 2014: 27-33.
12. EudraVigilance database. European Medicines Agency (EMA) [accessed Jan 24, 2018]

CICLOSPORINA Y COREA

La ciclosporina es ampliamente utilizada como fármaco inmunosupresor en la prevención del rechazo en trasplantes de órgano sólido o de médula ósea y células madre, enfermedades autoinmunes y síndrome nefrótico. La ciclosporina se une a un receptor intracelular (ciclofilina) y forma un complejo activo inhibidor de la calcineurina. Al inhibir la calcineurina, bloquea la señalización celular por esta vía, lo que provoca una inhibición de la liberación de linfocinas por las células T activadas. En pacientes trasplantados, la neurotoxicidad asociada con ciclosporina varía entre 10%-60% (1,2). Los efectos adversos más frecuentes incluyen temblor, neuralgia y neuropatía periférica. Los síntomas graves, que afectan hasta el 5% de los pacientes, incluyen alucinaciones, psicosis, convulsiones, ataxia cerebelar, ceguera cortical, debilidad motora, y leucoencefalopatía (1). Los movimientos coreiformes asociados con ciclosporina no han sido descritos. Describimos un caso de corea en un paciente con trasplante cardiaco en tratamiento con ciclosporina.

sideróticos-microhemorrágicos residuales. Mínima leucopatia periventricular de probable origen isquémico. TAC cerebral: atrofia corticosubcortical. En agosto/2017 se suspendió la ciclosporina y se sustituyó por tacrolimus 2mg/24h con buena respuesta. En seguimientos posteriores (02/11/2017 y 10/01/2018), se confirmó desaparición completa de los movimientos coreiformes. No presentaba temblor, ni movimientos involuntarios. El paciente presentaba recuperación funcional (podía caminar sin andador, controlaba esfínteres, y podía hacer actividades básicas como comer sólo, encender la televisión). Sin embargo, el deterioro cognitivo no mejoró.

Comentario

Caso

Hombre de 68 años con trasplante cardiaco en 1997 por enfermedad coronaria difusa. Antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia. ACFA/flutter paroxístico, insuficiencia renal crónica grado IIIA estable. En febrero/2016 comienza con deterioro cognitivo y movimientos anormales involuntarios de tipo coreicos. Nuevo ingreso en agosto /2016 con aumento de sus movimientos coreicos axiales y oculares, intranquilidad y agitación motora. En mayo/2017, en el contexto de una infección respiratoria, sufre exacerbación de los movimientos coreiformes y dificultad progresiva para deambular; se interpretó la corea asociada a la enfermedad neurodegenerativa del paciente. Tres nuevos ingresos (dos en julio/2017 y otro en agosto/2017) por descompensación de la corea, con movimientos más acentuados e imposibilidad para manejo domiciliario, con atragantamientos frecuentes, no controlaba esfínteres y pérdida de algunas capacidades básicas (comer con cubiertos, beber agua). Tratamiento habitual: Omeprazol 20mg 1-0-0, insulina glulisina 100 UI/ml 21-18-9, insulina glargina 300 U/ml 0-0-44, enalapril 20mg 0.5-0-0, atorvastatina 40mg 0-0-1, dutasterida/tamsulosina 0,5/0,4mg 0-0-1, ciclosporina 75mg 1-0-0, calcifediol 0,266mg mensual, azatioprina 50mg 0.5/48h, acenocumarol 4mg spl. En septiembre/2017, el nivel de ciclosporina era de 110,4 ng/ml (100-500). Estudio genético para Corea de Huntington negativo. Anticuerpos antineuronales negativos, ceruloplasmina, cobre, Vit E y proteína Bence-Jones negativo. Marcadores tumorales negativos. Microbiología de LCR normal. PESS (potenciales evocados somatosensoriales) retrasados en las cuatro extremidades. Electroencefalograma y polisomnografía con lentificación. RMN cerebral: Lesiones puntiformes de aspecto gliótico-isquémico residual. Focos

Una revisión de la literatura de movimientos coreiformes y ciclosporina, solamente encontró un caso de corea tras trasplante de hígado por Enfermedad de Wilson y se asoció con niveles elevados de ciclosporina. El día +31 post-trasplante, el paciente comenzó con movimientos continuos de boca y lengua, masticación, parpadeos, muecas, y lenguaje incoherente. También sufría movimientos de rotación de cuello y de tipo coreiforme en las manos. El nivel de ciclosporina era 506 ng/ml. Se redujo la dosis de ciclosporina y los movimientos desaparecieron en un plazo de 10 días (3). En nuestro caso, la toxicidad ocurre después de 19 años de terapia con ciclosporina, a pesar de tener concentraciones bajas. La correlación predecible entre los niveles del fármaco y la neurotoxicidad no está establecida. En algunos pacientes, una dosis acumulada de ciclosporina puede llevar a la neurotoxicidad, lo que sugiere una acumulación del fármaco en el sistema nervioso central. Los pacientes pueden haber estado recibiendo ciclosporina durante meses, e incluso años, antes de desarrollar las complicaciones neurotóxicas (4). La patogenia de la neurotoxicidad de la ciclosporina no está completamente identificada. Es posible que esté mediada por la inhibición de la calcineurina. En los pacientes tratados con ciclosporina, diversos factores como hipocolesterolemia, hipoalbuminemia, hipertensión, hipomagnesemia y la administración de otros fármacos que inhiben el metabolismo de la ciclosporina (como dosis altas de metilprednisolona) predisponen a desarrollar efectos neurotóxicos (1). Los síntomas no siempre son reversibles con la retirada o la reducción de la dosis. En nuestro caso, la corea se resolvió sustituyendo la ciclosporina por tacrolimus, el cual fue bien tolerado. Sin embargo, el tacrolimus también se ha asociado con neurotoxicidad de forma similar a la ciclosporina, aunque en un estudio, pacientes con trasplante cardiaco y de pulmón, comparados con los de trasplante hepático, parecían ser menos susceptibles a los efectos neurotóxicos del tacrolimus (5).

Los estudios, mediante tomografía computerizada y resonancia magnética, han mostrado una correlación entre los síntomas clínicos de neurotoxicidad por ciclosporina y cambios morfológicos en el ce-

rebros, tales como hipodensidad de la sustancia blanca, edema cerebral, encefalopatía metabólica, y daños hipóxicos (2). En nuestro paciente, no se confirmaron lesiones estructurales por neurotoxicidad.

Entre los fármacos asociados con corea, algunos requieren una disfunción pre-existente de los ganglios basales, como los contraceptivos orales, mientras que otros parecen ser más universalmente coreogénicos y no requieren una alteración previa en dichos ganglios (6). Sin embargo, en muchos casos, el mecanismo fisiopatológico de la corea producida por fármacos es desconocido, como ocurre con la ciclosporina.

En las bases de datos de farmacovigilancia de la OMS (*VigiBase*) y de la Unión Europea (*EudraVigilance*), no aparece ningún caso con asociación clara de corea como efecto adverso a ciclosporina.

En conclusión, en nuestro paciente, la duración prolongada de los síntomas (18 meses, con 6 ingresos) y la correlación temporal entre la retirada de la ciclosporina y la resolución de los síntomas fortalece nuestra creencia que la corea fue debida a la toxicidad del fármaco. Además, destacamos el beneficio del tacrolimus como reemplazo de la ciclosporina.

1. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int.* 2000;13(5):313-26.
2. Serkova NJ, Christians U, Benet LZ. Biochemical mechanisms of cyclosporine neurotoxicity. *Mol Interv.* 2004 Apr;4(2):97-107.
3. Combarros O, Fábrega E, Polo M, et al. Cyclosporine-induced chorea after Liver Transplantation for Wilson's disease. *Ann Neurol.* 1993 Jan; 33 (1): 108-9

4. Welge-Lüssen UC, Gerhartz HH. Late onset of neurotoxicity with cyclosporin. *Lancet.* 1994 Jan 29;343(8892):293.
5. Eidelman BH, Abu-Elmagd K, Wilson J, Fung JJ, Alessiani M, Jain A, Takaya S, Todo SN, Tzakis A, Van Thiel D, et al. Neurologic complications of FK 506. *Transplant Proc.* 1991 Dec;23(6):3175-8
6. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. *Lancet Neurol.* 2006;5(7):589-602.

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

| | |
|---|--|
| Ritonavir – levotiroxina – Disminución de eficacia de levotiroxina | Se han notificado casos post-comercialización de una posible interacción entre los productos que contienen ritonavir y levotiroxina. Se debe vigilar la hormona estimulante del tiroides (TSH), en los pacientes tratados con levotiroxina al menos durante el primer mes tras el inicio y/o el final del tratamiento con ritonavir. |
| Dulaglutida – Estenosis y obstrucción intestinal | Se han notificado casos graves de obstrucción intestinal no mecánica con una frecuencia no conocida. |
| Metotrexato en indicaciones no oncológicas – Hemorragia alveolar pulmonar | Se ha notificado hemorragia alveolar pulmonar con metotrexato utilizado en indicaciones reumatológicas. Este acontecimiento, también se puede asociar a vasculitis y otras comorbilidades. Cuando se sospeche de hemorragia alveolar pulmonar se deben considerar pruebas complementarias para confirmar el diagnóstico. |
| Tofacitinib – Angioedema | Se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a tofacitinib. Las reacciones alérgicas incluyeron angioedema y urticaria, y algunas fueron graves. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata. |
| Azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina – Pustulosis exantemática generalizada | Se han notificado reacciones alérgicas graves raras, como pustulosis exantemática generalizada aguda. Si se produce, se debe suspender el medicamento e instaurar un tratamiento sintomático. Además, los síntomas alérgicos pueden reaparecer cuando se suspende el tratamiento sintomático. |
| Desloratadina, loratadina – Aumento de peso en niños | Frecuencia no conocida: aumento de peso en niños |

REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

Los enlaces a los vídeos explicativos (euskera, castellano) del procedimiento de registro y notificación de RAM en Osabide Global 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>

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
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de Farmacia