



# SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS: SEÑALES Y ALERTAS GENERADAS EN 2015-2016

## SUMARIO

- Introducción
- Antidiabéticos orales:
  - Gliflozinas: riesgo de cetoacidosis
  - Canagliflozina: riesgo de amputaciones no traumáticas
- Ibuprofeno y dexibuprofeno: riesgo cardiovascular a dosis altas
- Corticoides inhalados en EPOC: riesgo de neumonía
- Nitrofurantoína: nuevas restricciones de uso
- Hidroxizina: riesgo arritmogénico
- Vacuna del papiloma: revisión de seguridad
- Sofosbuvir: riesgo de interacción grave con amiodarona
- Antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis C: reactivación de hepatitis B y recurrencia de carcinoma hepatocelular
- Inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL: riesgo de reactivación de hepatitis B
- Micofenolato: riesgo de malformaciones congénitas
- ▶ Señales de alerta que requieren seguimiento y evaluación adicional
  - Gliflozinas: infecciones graves del tracto urinario
  - Canagliflozina: riesgo de fracturas
  - Gliptinas: riesgo de dolor articular
  - Saxagliptina y alogliptina: riesgo de insuficiencia cardíaca
  - Olmesartán: riesgo de enteropatía
  - Implante de etonorgestrel: riesgo de desplazamiento al sistema vascular
  - Levetiracetam: riesgo de errores de dosificación
  - Mirabegrón: riesgo de aumento de la presión arterial
  - Denosumab 120 mg: riesgo de osteonecrosis mandibular

## ● Introducción

Cuando un medicamento nuevo obtiene la autorización de comercialización, los datos disponibles han permitido a las agencias reguladoras correspondientes asumir que los beneficios del medicamento son superiores a los riesgos, en las condiciones en que se ha estudiado. No obstante, tras esta autorización, el medicamento se usará en una población de pacientes mucho mayor que la representada en los ensayos que han permitido su autorización, más heterogénea y con características diferentes a la incluida en los ensayos (edad, comorbilidad...). Además, es posible que aparezcan efectos secundarios infrecuentes que sólo son evidentes cuando el medicamento se utiliza durante periodos prolongados, superiores a los establecidos en los ensayos clínicos. Por eso son tan importantes los estudios de postcomercialización y el sistema de farmacovigilancia.

La **ficha técnica** de los medicamentos es la primera fuente para buscar información sobre su seguridad. Está disponible en la página de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), concretamente en el Centro de Información online de Medicamentos (**CIMA**).

En la página de la **Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco** podemos acceder a los boletines de farmacovigilancia, a noticias sobre este tema, así como a la información sobre cómo notificar sospechas de reacciones adversas. Actualmente las sospechas también se pueden notificar a través de Osabide-AP y Osabide Global. En estos enlaces se puede acceder a vídeos tutoriales en **euskera** y **castellano**.

Para buscar información sobre alertas o señales de seguridad de medicamentos, existen numerosos recursos:

Las **páginas de las Agencias reguladoras** ofrecen información sobre seguridad de medicamentos. Entre ellas destacan:

- [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(AEMPS\)](#)
- [Agencia Europea \(EMA\)](#)
- [Agencia Estadounidense \(FDA\)](#)
- [Agencia Francesa \(ANSM\)](#)
- [Agencia del Reino Unido \(MHRA\)](#)

Los **boletines** también son fuentes de interés sobre seguridad de medicamentos; por ejemplo:

- [Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco](#)
- [Butlletí Groc de la Fundació Institut Català de Farmacologia](#)
- [Boletín de Farmacovigilancia de Cataluña](#) de la Generalitat de Catalunya
- [Drug Safety Update](#) del Reino Unido
- [Medicines Safety Update](#) de Australia
- [Pharmaceuticals Newsletter](#) de la OMS

La **Base de Datos Europea** de informes de presuntas reacciones adversas y **el Centro de Farmacovigilancia de la OMS** son también dos recursos muy útiles.

En este boletín INFAC resumiremos algunas de las notas de seguridad emitidas por la AEMPS, así como otras señales de alerta generadas en los años 2015 y 2016.

## ● Antidiabéticos orales

### Gliflozinas: riesgo de cetoacidosis

En 2015, menos de dos años después de la comercialización de la primera gliflozina (dapagliflozina), la AEMPS emitió una primera nota informando sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada a su uso y el inicio de una revisión detallada de la información disponible por parte del Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC). En 2016 concluyó la revisión europea y se emitió una segunda nota con las siguientes recomendaciones:

- Las gliflozinas (dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina) se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

- El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con gliflozinas debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl. Se deberá informar a los pacientes en tratamiento de los síntomas sugestivos, y recomendarles que busquen atención médica si éstos aparecen.
- Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos. A los pacientes que hayan tenido una cetoacidosis durante el tratamiento con gliflozinas no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que haya otros factores que hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.
- Antes de iniciar un tratamiento o durante el mismo se deben considerar las situaciones que pueden predisponer a la cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de dosis de insulina, mal control de la diabetes o ingesta de alcohol.
- En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad grave, el tratamiento con gliflozinas debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

### Bibliografía

Nota Informativa MUH (FV), 7/2015. Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. AEMPS. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH\\_FV\\_07-cetoacidosis-diabetica.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.htm)

Nota informativa MUH (FV), 2/2016. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. AEMPS. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH\\_FV\\_02-gliflozinas.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_02-gliflozinas.pdf)

## Canagliflozina: riesgo de amputaciones no traumáticas

En 2016, a raíz de los ensayos clínicos CANVAS y CANVAS-R, en los que se detectó un aumento del riesgo de amputaciones no traumáticas en miembros inferiores, sobre todo en dedos, en pacientes tratados con canagliflozina, la AEMPS emitió una nota alertando del hallazgo e informando de que se había puesto en marcha una evaluación a nivel europeo. En febrero de 2017 ha concluido la evaluación del PRAC, y la AEMPS ha emitido una segunda nota, confirmando el aumento del riesgo con canagliflozina, aunque no puede descartarse que dapagliflozina y empagliflozina también puedan asociarse a un incremento de este riesgo. Las recomendaciones de la AEMPS son las siguientes:

- Deberá considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con canagliflozina en aquellos pacientes que desarrollen complicaciones importantes en los pies.
- Se deberá realizar una adecuada monitorización de los pacientes en tratamiento con cualquier gliflozina que presenten, entre otros, factores de riesgo para amputación, e insistirles en la importancia de un adecuado cuidado preventivo del pie diabético.
- Vigilar a los pacientes con el objeto de detectar signos y síntomas provocados por la depleción de agua y sales corporales.

Es importante vigilar que el estado de hidratación sea el adecuado, teniendo en cuenta que el uso de diuréticos podría agravarlo.

### Bibliografía

Nota Informativa MUH (FV), 10/2016. Canagliflozina: posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. AEMPS. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH\\_FV\\_10-canagliflozina.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_10-canagliflozina.htm)

Nota Informativa MUH (FV), 1/2017. Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. AEMPS. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH\\_FV\\_01-canagliflozina.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_01-canagliflozina.htm)

## • Ibuprofeno y dexibuprofeno: riesgo cardiovascular a dosis altas

En 2015 el PRAC finalizó la revisión del riesgo cardiovascular asociado a la administración de ibuprofeno y dexibuprofeno. Adicionalmente evaluó la potencial interacción entre ibuprofeno o dexibuprofeno y el ácido acetilsalicílico (AAS) cuando éste se administra a dosis bajas para la prevención cardiovascular.

Las principales conclusiones son:

- Las dosis altas de ibuprofeno (iguales o mayores a 2.400 mg/día) se asocian con un mayor riesgo de trombosis arterial, siendo este riesgo equiparable al de los inhibidores de la COX-2 a dosis estándar.
- La información disponible no sugiere que dosis de ibuprofeno de hasta 1.200 mg/día se asocien a un incremento del riesgo cardiovascular.
- Respecto a la potencial interacción con el AAS, ibuprofeno disminuye el efecto antiplaquetario de éste. Aunque parece que esta interacción no es clínicamente significativa, no puede excluirse la posibilidad de que el efecto cardioprotector del AAS se reduzca con la administración regular y continua de ibuprofeno.
- Todas las conclusiones anteriores son igualmente aplicables a dexibuprofeno, teniendo en cuenta que 2.400 mg de ibuprofeno equivalen a 1.200 mg de dexibuprofeno.

Recomendaciones:

- No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (grados II-IV de la NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
- Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados al paciente.
- Se debe utilizar la dosis más baja durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas.

### Bibliografía

Nota Informativa MUH (FV), 4/2015. Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso. AEMPS. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH\\_FV\\_04-ibuprofeno-dexibuprofeno.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_04-ibuprofeno-dexibuprofeno.htm)

## ● Corticoides inhalados en EPOC: riesgo de neumonía

En 2016 concluyó la revisión que el PRAC estaba llevando a cabo acerca del riesgo de neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados en pacientes con EPOC. Los resultados de esta evaluación fueron los siguientes:

- Se confirma el aumento del riesgo de neumonía en los pacientes con EPOC que reciben tratamiento con corticoides inhalados. Aunque existen datos que sugieren que el riesgo de neumonía en estos pacientes podría incrementarse conforme aumenta la dosis del corticoide, los resultados de los estudios no permiten realizar esta afirmación de un modo concluyente.
- No hay evidencia que indique que existen diferencias en cuanto a la magnitud del riesgo entre los distintos corticoides inhalados.
- En cualquier caso, la relación beneficio-riesgo de estos medicamentos se mantiene favorable.

### Bibliografía

Nota Informativa MUH (FV), 6/2016. Revisión sobre el riesgo de neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados para el tratamiento de la EPOC. AEMPS. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH\\_FV\\_06-corticoides.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_06-corticoides.pdf)

## ● Nitrofurantoína: nuevas restricciones de uso

Se han notificado reacciones adversas graves, especialmente pulmonares (fibrosis, neumonitis intersticial) o hepáticas (hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis crónica, cirrosis, necrosis hepática y hepatitis fulminante), asociadas con el uso nitrofurantoína en tratamientos profilácticos prolongados (uno o varios años) o intermitentes de meses de duración.

Por ello, la AEMPS recomienda:

- No utilizar nitrofurantoína como profilaxis. Debe usarse exclusivamente en el tratamiento de cistitis agudas, en mujeres (a partir de los 3 meses de edad), limitando la duración a un máximo de 7 días.
- No está indicado en el tratamiento de infecciones urinarias en varones ni en infecciones del tracto urinario de vías altas, así como en el tratamiento de la bacteriemia o sepsis secundaria a la misma.

- Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min.
- Informar a las pacientes acerca de los riesgos pulmonares, hepáticos, alérgicos y neurológicos (paresias y neuropatías periféricas) para que, en caso de aparición de los mismos, consulten al médico e interrumpan el tratamiento.

### Bibliografía

Nota Informativa MUH (FV), 16/2016. Nitrofurantoína (Furantoína®): nuevas restricciones de uso. AEMPS. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH\\_FV\\_16-nitrofurantoina.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_16-nitrofurantoina.pdf)

## ● Hidroxizina: riesgo arritmogénico

El PRAC ha evaluado los datos sobre el riesgo de prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (ECG) y la aparición de arritmias cardíacas (*torsade de pointes*) asociados a hidroxizina, y se han introducido nuevas restricciones de uso en la ficha técnica:

- Se contraindica el uso de hidroxizina en pacientes con prolongación del intervalo QT congénito o adquirido y/o con factores de riesgo predisponentes para la prolongación del intervalo QT del ECG (por ejemplo, enfermedad cardiovascular preexistente, historia familiar de muerte súbita, alteraciones del balance electro-lítico como hipomagnesemia e hipokaliemia, bradicardia significativa y uso concomitante de medicamentos con potencial reconocido para producir prolongación del intervalo QT del ECG o *torsade de pointes*).
- No se recomienda utilizar hidroxizina en pacientes de edad avanzada, dada la menor tasa de eliminación del fármaco y el mayor riesgo de sufrir reacciones adversas debidas fundamentalmente a los efectos anticolinérgicos. Si a pesar de ello se utilizase, la dosis máxima diaria no debe superar los 50 mg.
- Deberá tenerse especial precaución cuando se administre hidroxizina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokaliemia y/o bradicardia.
- Las dosis máximas diarias son 100 mg/día en adultos y 2 mg/kg/día en niños de hasta 40 kg. Se deberá administrar la menor dosis de hidroxizina que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible.

### Bibliografía

Nota Informativa MUH (FV), 2/2015. Hidroxizina (Atarax®): nuevas restricciones de uso para minimizar su riesgo arritmogénico. AEMPS. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH\\_FV\\_02-hidroxizina.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_02-hidroxizina.pdf)

## ● Vacuna del papiloma: revisión de seguridad

El PRAC ha concluido que los datos disponibles no apoyan que la administración de la vacuna frente al virus del papiloma humano pueda causar el síndrome de dolor regional complejo ni el síndrome de taquicardia postural ortostática. El balance beneficio-riesgo de esta vacuna sigue siendo favorable, por lo que no se recomiendan cambios en las condiciones de uso autorizadas.

### Bibliografía

Nota Informativa MUH (FV), 10/2015. Vacuna frente al virus del papiloma humano: inicio de una revisión europea de aspectos específicos de seguridad. AEMPS. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH\\_FV\\_10-vacuna-papiloma-humano.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_10-vacuna-papiloma-humano.pdf)

## ● Sofosbuvir: riesgo de interacción grave con amiodarona

Se han notificado casos de bradicardia severa y bloqueo cardíaco en pacientes que se encuentran en tratamiento con amiodarona y que inician tratamiento para la hepatitis C con la combinación a dosis fija de sofosbuvir y ledipasvir (Harvoni®) o la combinación de sofosbuvir (Sovaldi®) más daclatasvir (Daklinza®). Estos medicamentos son de dispensación hospitalaria.

Recomendaciones de la AEMPS:

- No se recomienda utilizar amiodarona junto con estos fármacos, excepto si otros antiarrítmicos están contraindicados o no se toleran. En tal caso, se deberá vigilar estrechamente a estos pacientes, especialmente en las primeras semanas de tratamiento. En todos los casos, el inicio de la bradicardia tuvo lugar dentro de las primeras 24 horas tras la instauración del tratamiento frente a la hepatitis C.
- Debido a la larga vida media de la amiodarona, se deberá vigilar también a aquellos pacientes que inicien terapia con estos antivirales y que hayan suspendido la amiodarona en los meses previos.
- Informar a los pacientes que se encuentren en tratamiento con amiodarona y Harvoni® o con amiodarona y Sovaldi® más Daklinza® acerca del riesgo de bradicardia, y advertirles de que deben consultar con un médico en caso de experimentar síntomas sugestivos.

#### Bibliografía

Nota Informativa MUH (FV), 6/2015. Riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardiaco asociado a la administración de ▼ Harvoni®, y la combinación de ▼ Sovaldi® más ▼ Daklinza®, con amiodarona. AEMPS. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH\\_FV\\_06-antivirales-VHC-amiodarona.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_06-antivirales-VHC-amiodarona.pdf)

## ● Antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis C: reactivación del virus de la hepatitis B y recurrencia de carcinoma hepatocelular

Algunas notificaciones espontáneas y casos publicados en la literatura, han asociado el uso de antivirales de acción directa (AAD) para el tratamiento de la hepatitis C\* con casos de reactivación de hepatitis B. Por otra parte, en un estudio se observó que el uso de AAD se asociaba con recurrencia de carcinoma hepatocelular. Estos medicamentos son de dispensación hospitalaria.

Tras la revisión de la información disponible la AEMPS recomienda:

- Realizar serología frente al virus de la hepatitis B (VHB) antes del inicio del tratamiento con AAD, así como en los pacientes que se encuentran actualmente en tratamiento.
- Los pacientes sin carcinoma hepatocelular previo, con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis, con respuesta viral sostenida tras el tratamiento antiviral con AAD, deben continuar siendo monitorizados ecográficamente cada 6 meses para vigilar la aparición de carcinoma hepatocelular.
- Como medida de precaución, en los pacientes infectados por virus de la hepatitis C (VHC) con carcinoma hepatocelular que hayan alcanzado respuesta radiológica completa y sean candidatos a tratamiento antiviral para conseguir la erradicación del VHC, debe considerarse individualmente el balance beneficio-riesgo, teniendo en cuenta la situación clínica del paciente.

\* Nota: Esta revisión se ha llevado a cabo sobre los datos disponible de los siguientes AAD: Daklinza (daclatasvir), Exviera (dasabuvir), Harvoni (sofosbuvir / ledipasvir), Olysio (simeprevir), Sovaldi (sofosbuvir) and Viekirax (ombitasvir / paritaprevir / ritonavir). Después de iniciarse esta revisión se han autorizado otros dos AAD: Eplclusa (sofosbuvir / velpatasvir) y Zepatier (elbasvir / grazoprevir).

#### Bibliografía

Nota Informativa MUH (FV), 17/2016. Antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis C: evaluación del riesgo de reactivación de hepatitis B y recurrencia de carcinoma hepatocelular. AEMPS. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH\\_FV\\_17-antivirales.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_17-antivirales.pdf)

## ● Inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL (ITK BCR-ABL): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B

Estos fármacos están indicados en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y/o de la leucemia linfoblástica aguda, cromosoma Filadelfia positivas.

Datos recientes han mostrado que el VHB en portadores crónicos, puede reactivarse durante el tratamiento con bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib o ponatinib. En algunos casos, los afectados llegaron a desarrollar un cuadro de insuficiencia hepática aguda o de hepatitis fulminante que requirió trasplante hepático o provocó el fallecimiento del paciente. Estos medicamentos son de dispensación hospitalaria.

En base a estos datos, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Se debe realizar serología del VHB a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con ITK BCR-ABL.
- En caso de que dicha serología diese un resultado positivo (incluidos pacientes con enfermedad activa), antes de administrar el ITK BCR-ABL, se deberá consultar a un experto en el manejo de la hepatitis B.

- Asimismo se consultará con un experto siempre que, una vez iniciado el tratamiento con un ITK BCR-ABL, se obtenga un resultado positivo en la serología del VHB.
- En los portadores del VHB que requieran tratamiento con un ITK BCR-ABL se vigilará estrechamente, durante el tratamiento y varios meses tras finalizar el mismo, la aparición de cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus.

### Bibliografía

Nota Informativa MUH (FV), 8/2016. Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes tratados con imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib (medicamentos inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl). AEMPS. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH\\_FV\\_08-hepatitis-B.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_08-hepatitis-B.pdf)

## ● Micofenolato: riesgo de malformaciones congénitas

El micofenolato sódico y el micofenolato de mofetilo, en combinación con otros fármacos, están indicados para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a algunos tipos de trasplante. Pueden ser dispensados por los servicios de farmacia hospitalarios en indicaciones fuera de ficha técnica.

Estos fármacos se han asociado con un potente efecto teratogénico, incrementando el riesgo de malformaciones congénitas y aborto espontáneo, por lo que la AEMPS ha emitido las siguientes recomendaciones:

- Sólo se administrarán a mujeres embarazadas en caso de que no se pueda utilizar ninguna otra alternativa terapéutica disponible.
- En mujeres en edad fértil, estos fármacos no deberán administrarse hasta que se haya descartado la existencia de un embarazo (realizar dos pruebas analíticas separadas entre sí por un plazo de 8-10 días) y se tenga constancia de que se están adoptando medidas anticonceptivas eficaces (utilizar dos métodos anticonceptivos complementarios durante todo el tratamiento y hasta 6 semanas después de haberlo finalizado).
- En varones (incluidos aquellos sometidos a vasectomía), se recomienda que utilicen preservativo en sus relaciones sexuales, durante el tratamiento y hasta 90 días después de que éste haya finalizado. Asimismo, se recomienda que sus parejas femeninas adopten medidas anticonceptivas eficaces durante este mismo periodo. Se debe consultar con el médico si hay posibilidad de embarazo.

Los titulares de la autorización de comercialización de los medicamentos con micofenolato, han añadido las siguientes precauciones adicionales:

- Ningún paciente deberá donar sangre durante el tratamiento ni al menos durante las 6 semanas siguientes a la interrupción del mismo.
- Los hombres no deberán donar semen durante el tratamiento ni durante los 90 días siguientes a su interrupción.

### Bibliografía

Nota Informativa MUH (FV), 9/2015. Micofenolato mofetilo y micofenolato sódico: riesgo de malformaciones congénitas y aborto espontáneo. AEMPS. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH\\_FV\\_09-Micofenolato\\_y\\_micofenolato\\_sodico.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_09-Micofenolato_y_micofenolato_sodico.pdf)

Cellcept®, genéricos de micofenolato mofetilo, Myfortic®. Riesgo grave de teratogenicidad, nuevas recomendaciones sobre prevención de embarazo. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Noviembre 2015. (Accedido el 16 de marzo de 2017). Disponible en: <https://sinaem.agedmed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2015/Micofenolato11-11-2015.pdf>

## SEÑALES DE ALERTA QUE REQUIEREN SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN ADICIONAL

### ● Gliflozinas: infecciones graves del tracto urinario

Se han detectado casos de sepsis urinaria y pielonefritis asociadas a las gliflozinas (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina), lo que ha llevado a la FDA a incluir en su ficha técnica este efecto adverso como frecuente. Esta agencia ha emitido un comunicado en el que recomienda a los profesionales sanitarios que evalúen a los pacientes en busca de indicios y síntomas de infecciones urinarias y que informen a los pacientes con respecto a los mismos.

### Bibliografía

La FDA actualiza las etiquetas de los inhibidores del SGLT2 para la diabetes a fin de incluir advertencias sobre concentraciones de ácido demasiado altas en la sangre e infecciones graves del tracto urinario. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM476545.pdf>

## ● Canagliflozina: riesgo de fracturas

En septiembre de 2015 la FDA informó que la canagliflozina puede aumentar el riesgo de fracturas, que se han observado tras 12 semanas del inicio del tratamiento y generalmente tras pequeños traumatismos. La FDA está evaluando si otros fármacos del grupo también aumentan el riesgo de fractura. Además se ha observado una disminución de la densidad mineral ósea.

### Bibliografía

La FDA revisa la etiqueta del medicamento para diabetes canagliflozina (Invokana, Invocamet) para incluir actualizaciones sobre el riesgo de fracturas óseas y nueva información sobre la disminución de la densidad mineral ósea. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm462515.htm>

## ● Gliptinas: riesgo de dolor articular

Según ha alertado la FDA, en estudios postcomercialización con las gliptinas, sitagliptina, saxagliptina, linaagliptina y alogliptina (en EEUU no está comercializada la vildagliptina), se ha notificado dolor articular, que puede ser grave e incapacitante, requiriendo incluso ingreso hospitalario. Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas después de la interrupción de la medicación y algunos presentaron recurrencia de los síntomas con la reintroducción de la misma u otra gliptina. El dolor empieza típicamente durante el primer mes de tratamiento (aunque el período de latencia podría ser desde un día a años). Generalmente, la artralgia desaparece en el mes siguiente a la interrupción del tratamiento.

### Bibliografía

La FDA advierte que el uso de inhibidores de la DPP-4 para la diabetes puede causar dolor articular intenso. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm507971.htm>

Anónimo. Butlletí groc. 2015;28(3):11-12 (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: <http://www.icf.uab.cat/es/pdf/informacio/bg/bg283.15e.pdf>

## ● Saxagliptina y alogliptina: riesgo de insuficiencia cardiaca:

Una revisión de seguridad de la FDA ha llegado a la conclusión de que saxagliptina y alogliptina pueden aumentar el riesgo de insuficiencia cardiaca, en particular en pacientes que ya tienen enfermedad cardiaca o renal. Se recomienda considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca.

### Bibliografía

La FDA agrega advertencias acerca del riesgo de insuficiencia cardiaca a las etiquetas de los medicamentos para diabetes tipo 2 que contengan saxagliptina y alogliptina. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm496486.htm>

## ● Olmesartán: riesgo de enteropatía

Olmesartán es un antagonista del sistema renina angiotensina (ARA-II) que ha demostrado disminuir la presión arterial, pero no se ha establecido su eficacia en la disminución de la morbimortalidad cardiovascular, a diferencia de otros ARA-II o los IECA. Además, se ha asociado a un incremento del riesgo de enteropatía similar a esprúe, reacción adversa muy rara (menos de 1/10.000), pero grave. Este efecto adverso no aparece con otros ARA-II o IECA, por lo que no parece que sea un efecto de clase.

En Francia esta información llevó a que las autoridades sanitarias excluyeran el olmesartán de la financiación y a recomendar a los profesionales sanitarios sustituir el olmesartán por otro antihipertensivo.

La enteropatía se puede presentar meses o años después del inicio del tratamiento, por lo que si éste se mantiene, se deben vigilar los signos clínicos de la enteropatía (diarrea crónica, a veces de aparición repentina, que puede ser abundante y causar pérdida de peso significativa), así como sus complicaciones (deshidratación, insuficiencia renal, trastornos electrolíticos, incluyendo hipokaliemia, acidosis metabólica y signos de malabsorción).

### Bibliografía

Médicaments de l'hypertension artérielle à base d'olmesartan. Pourquoi ne sont-ils plus remboursés ? Quelle conduite à tenir ? Haute Autorité de Santé- Avril 2016. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2036416/fr/olmetec-olmesartan](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2036416/fr/olmetec-olmesartan)

## ● **Implante de etonorgestrel: riesgo de desplazamiento al sistema vascular**

Se han notificado casos de implantes de etonorgestrel (Implanon® NXT) localizados en el sistema vascular, incluyendo la arteria pulmonar, y en la pared torácica. Se ha modificado la ficha técnica y el laboratorio ha remitido una carta a los profesionales sanitarios con las siguientes recomendaciones:

- Si en algún momento el implante no se puede palpar, éste debe ser localizado y extraído tan pronto como sea posible.
- Se deben utilizar técnicas de diagnóstico por imagen en el tórax en aquellos casos en los que otras técnicas no han sido capaces de localizar el implante en el brazo.
- Si el implante se localiza en el tórax, pueden ser necesarios procedimientos quirúrgicos o endovasculares para su extracción.
- La inserción del implante debe ser subdérmica y llevarse a cabo por profesionales sanitarios que tengan el entrenamiento adecuado.

### **Bibliografía**

Implanon® NXT (etonorgestrel): riesgo de desplazamiento al sistema vascular y recomendaciones relativas a la inserción, localización y extracción del implante. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Noviembre 2016. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: [https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2016/DHPC\\_ImplanonNXT-AEMPS\\_28112016.PDF](https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2016/DHPC_ImplanonNXT-AEMPS_28112016.PDF)

## ● **Levetiracetam: riesgo de errores de dosificación**

Se han notificado casos de sobredosis accidental con levetiracetam solución oral 100 mg/ml (Keppra®) en los que se llegó a administrar hasta 10 veces la dosis pautada. La mayoría de los casos ocurrieron en niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 11 años. La utilización de dispositivos de dosificación inadecuados (por ejemplo, usar la jeringa de 10 ml en lugar de la de 1 ml), ha sido identificada como la causa más importante de este problema de seguridad.

La sobredosis con levetiracetam puede producir reacciones adversas graves, como disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria y coma.

El titular de la comercialización ha emitido una comunicación dirigida a los profesionales sanitarios en la que recoge las siguientes recomendaciones:

- Se debe prescribir siempre la dosis en miligramos (mg), con su equivalencia en mililitros (ml), en base a la edad y, si corresponde, al peso del paciente.
- Con cada prescripción, se debe recordar a los pacientes y/o cuidadores que sólo deben usar la jeringa que se proporciona en el envase junto con el medicamento y se les aconsejará sobre cómo medir adecuadamente la dosis prescrita. Asimismo, para evitar confusiones posteriores, se les aconsejará desechar dicha jeringa una vez que el frasco esté vacío.

### **Bibliografía**

Keppra® (levetiracetam) en presentaciones de 100 mg/ml solución oral: riesgo de errores de dosificación asociados a casos de sobredosis. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Noviembre 2016. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: [https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2016/DHPC\\_KEPPRA\\_11-07-16.pdf](https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2016/DHPC_KEPPRA_11-07-16.pdf)

## ● **Mirabegrón: riesgo de aumento de la presión arterial**

Mirabegrón (▼Betmiga®) es un agonista de los receptores beta3 adrenérgicos autorizado para el tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia de urgencia que puede producirse en adultos con síndrome de vejiga hiperactiva.

El aumento de la presión arterial representa un riesgo conocido para mirabegrón, y así se incluye en la ficha técnica del medicamento. Se han notificado casos graves de hipertensión, crisis hipertensivas y eventos cerebrovasculares y cardíacos en pacientes tratados con este medicamento.

Una revisión realizada por la EMA dio lugar a la modificación de la ficha técnica, contraindicando el mirabegrón en pacientes con hipertensión grave no controlada (presión arterial sistólica  $\geq 180$  mm Hg y/o presión arterial diastólica  $\geq 110$  mm Hg). Se recomienda la toma de la presión arterial antes de iniciar el tratamiento y controlarla regularmente, especialmente en pacientes con hipertensión.

### **Bibliografía**

Betmiga® (mirabegrón): nuevas recomendaciones sobre el riesgo del aumento de la presión arterial. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Septiembre 2015. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2015/DHCP-Betmiga-07-septiembre-2015.pdf>

## ● Denosumab 120 mg: riesgo de osteonecrosis mandibular

Denosumab, en la presentación de 120 mg (Xgeva®), está indicado para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos. También está indicado para el tratamiento del tumor de células gigantes de hueso no reseccable o cuando la resección quirúrgica implique morbilidad grave, en adultos y adolescentes con el esqueleto maduro.

La osteonecrosis mandibular es un efecto adverso que puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes en tratamiento con denosumab 120 mg. Para minimizar el riesgo, en julio de 2015 la AEMPS adoptó las siguientes medidas:

- Incluir como nueva contraindicación su uso en pacientes que presenten lesiones debidas a cirugía dental u oral que no hayan cicatrizado.
- Modificar las advertencias y precauciones de empleo, incluyendo la recomendación de realizar una revisión dental preventiva antes de iniciar el tratamiento.
- A todos los pacientes tratados con denosumab 120 mg, se les deberá facilitar la nueva tarjeta de información, con el objeto de que conozcan tanto el riesgo de osteonecrosis mandibular como las precauciones que es necesario adoptar para minimizar dicho riesgo.

### Bibliografía

XGEVA® (denosumab): medidas establecidas para minimizar el riesgo de osteonecrosis mandibular. (Accedido el 16/3/2017). Disponible en: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2015/DHCP-XGEVA-31-julio-2015.pdf>

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

**Consejo de Redacción:** José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Maite Callén, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>º</sup> José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Oloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.

