

SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS: SEÑALES Y ALERTAS GENERADAS EN 2019-2021

SUMARIO

- Introducción
- Información de Seguridad de la AEMPS
 - Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría
 - Prolia® (denosumab): posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento
 - Metotrexato: nuevas medidas para evitar reacciones adversas por errores en su administración
 - Ondansetron: riesgo de defectos de cierre orofaciales (labio leporino, paladar hendido) tras su uso durante el primer trimestre del embarazo
 - Domperidona: supresión de la indicación en pediatría y recordatorio de las contraindicaciones en adultos y adolescentes
 - Fármacos antitiroideos, carbimazol (Neo-tomizol®), tiamazol (Tirodril®) y propiltiouracilo: nueva información de seguridad
 - Anticoagulantes orales directos: no recomendados en pacientes con síndrome antifosfolípido y antecedentes de trombosis
 - Fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado: riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca
 - Febuxostat: no recomendado en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular
 - Acetato de ciproterona a dosis altas (Androcur®) y riesgo de meningioma: nuevas restricciones de uso
 - Esmya® (acetato de ulipristal 5 mg): levantamiento de la suspensión de comercialización, con restricciones en sus indicaciones debido al riesgo de daño hepático grave
 - Leuprorelina: errores en la reconstitución y administración de los medicamentos con leuprorelina de liberación prolongada en el tratamiento del cáncer de próstata
 - Picato® (Ingenol mebutato): suspensión de comercialización como medida de precaución mientras finaliza la evaluación europea en curso
 - Nitrosaminas. Nuevos medicamentos afectados por la retirada de lotes: ranitidina y vareniclina
- Seguridad de las vacunas frente a la COVID-19
- Otras comunicaciones de seguridad

INTRODUCCIÓN

El perfil de seguridad de los nuevos medicamentos en el momento de su comercialización no se conoce completamente, lo que justifica la existencia de los estudios postcomercialización y del sistema de farmacovigilancia como una necesidad de todos los sistemas sanitarios para conocer mejor los posibles efectos adversos de los medicamentos y proteger de sus riesgos a la población.

Los ensayos clínicos previos a la autorización de nuevos fármacos no se diseñan específicamente para detectar efectos adversos. Frecuentemente, tanto la población para la que se aprueban las indicaciones de los nuevos medicamentos, como las condiciones de uso en la práctica clínica habitual, difieren bastante de las de los ensayos clínicos. Por otro lado, es posible que aparezcan efectos secundarios infrecuentes que sólo son evidentes cuando el medicamento se utiliza en un mayor número de pacientes o durante periodos prolongados, superiores a los establecidos en los ensayos clínicos.

La notificación de sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM) resulta fundamental para conocer aspectos relacionados con su seguridad, y permite la generación de alertas sobre reacciones adversas infraestimadas o desconocidas. Cuando un ciudadano o un profesional sanitario notifica una RAM a través del sistema de notificación espontánea de farmacovigilancia, estos datos se registran en una base de datos denominada FEDRA, cuyos datos se integran, además, en bases de datos europeas e internacionales. A través de un análisis adecuado de los mismos se contribuye a un mejor conocimiento de la seguridad de los medicamentos tras su comercialización¹.

En la página web de la [Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco](#) se puede acceder a los boletines de farmacovigilancia, así como a las indicaciones sobre cómo notificar sospechas de reacciones adversas.

En consonancia, en 2020 se aprobó el *Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos* (EOM) con el objetivo de simplificar los procedimientos administrativos para facilitar la investigación independiente, obtener una evaluación más eficiente de la calidad e idoneidad de cada estudio y actualizar las garantías de transparencia y acceso a la información de estos estudios. Así mismo, el nuevo RD establece que la publicación de información en el Registro Español de Estudios Clínicos (REec) es obligatoria para los EOM de seguimiento prospectivo y voluntaria para el resto de estos estudios.

En este boletín se recogen algunas señales y alertas generadas entre 2019 y 2021 relacionadas con la seguridad de los medicamentos que pueden ser prescritos en atención primaria y un apartado especial sobre las reacciones adversas de las vacunas frente a la Covid-19.

Bibliografía:

1. [Nota Informativa MUH \(FV\), 5/2019](#). Publicación de información de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. AEMPS. (Accedido el: 19/10/2021).
2. [Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos](#). BOE. (Accedido el:10/12/2021)

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE LA AEMPS

VITAMINA D: CASOS GRAVES DE HIPERCALCEMIA POR SOBREDOSIFICACIÓN EN PACIENTES ADULTOS Y EN PEDIATRÍA (Nota informativa MUH (FV) 2/2019, 19 de marzo de 2019)

A pesar de ser un evento bien conocido siguen notificándose casos graves de hipercalcemia debidos a sobredosificación de medicamentos que contienen vitamina D como único principio activo. Estos están relacionados con errores que se pueden producir en la prescripción, dispensación o administración del medicamento.

Casos de hipercalcemia en pediatría

En todos los casos notificados se habían administrado a los niños dosis diarias superiores a las recomendadas para prevenir el déficit de vitamina D y en algunos casos incluso se prescribieron erróneamente presentaciones para adultos.

Se recuerda que, para uso en pediatría, colecalciferol en monofármaco está comercializado como:

- Gotas orales para administración diaria: Deltius® y Thorens® 10.000 UI/ml (1 gota contiene 200 UI); Vitamina D3 Kern Pharma® 2.000 UI/ml (3 gotas o 0,1 ml contienen 200 UI); Dekristolan® 20.000 UI/ml gotas orales (1 gota contiene 500 UI).

- Ampollas bebibles para administración cada 6-8 semanas según la edad del niño: Videsil® 25.000 UI solución oral (no recomendado en menores de 12 años). Su uso debe reservarse para aquellos casos en los que no es posible la administración diaria.

Se debe tener en cuenta que las soluciones orales Deltius® y Thorens® en frascos unidos de 2,5 ml (contienen 25.000 UI) **sólo están indicadas para adultos** debido a su alta concentración (Ver [INFAC 2020;28:1](#))

Casos de hipercalcemia en adultos

Los errores más frecuentes notificados se debieron a la utilización diaria de presentaciones que deben pausarse solamente una vez al mes. Las presentaciones comercializadas de calcifediol para adultos (Hidroferol®) son:

- Administración **diaria**: Hidroferol® gotas orales: 6000 UI/ml (25 gotas) (240 UI/gota).
- Administración **mensual**: Hidroferol® 0,266 mg cápsulas y solución oral: 16.000 UI por cápsula o ampolla bebible.
- Administración **única**: Hidroferol® choque 3 mg solución oral: 180.000 UI por ampolla bebible.

Por todo ello, la nota recuerda a los profesionales implicados en la prescripción y la dispensación la importancia de **adecuar las presentaciones disponibles y su pauta a la tipología de paciente, pediátrico o adulto**. Además, hace hincapié en la necesidad de que:

- El profesional médico prescriptor explique a los pacientes / progenitores la pauta de administración y los síntomas derivados de la sobredosis de vitamina D.
- El profesional farmacéutico compruebe la presentación dispensada y la pauta posológica, asegurándose de que esta se ha comprendido correctamente.

PROLIA® (DENOSUMAB): POSIBLE RIESGO DE FRACTURAS VERTEBRALES MÚLTIPLES TRAS LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO (Nota informativa MUH (FV) 9/2019, 5 de julio de 2019)

El Servicio Español de Farmacovigilancia ha recibido notificaciones de casos de fracturas vertebrales (la mayoría múltiples) tras la suspensión del tratamiento con denosumab (Prolia®). Aunque no existe una caracterización completa de este riesgo (no se ha modificado la ficha técnica) ha sido motivo de preocupación suficiente como para que la AEMPS haga las siguientes recomendaciones:

- Utilizar denosumab (Prolia®) sólo en pacientes de alto riesgo de fracturas y en el contexto de sus indicaciones autorizadas. Antes de iniciar un tratamiento con denosumab considerar el posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples que puede ocurrir tras su suspensión.
- Informar a los pacientes, antes de iniciar el tratamiento, sobre este posible riesgo y advertirles de que no suspendan el tratamiento sin consultar previamente con su médico.

METOTREXATO: NUEVAS MEDIDAS PARA EVITAR REACCIONES ADVERSAS POR ERRORES EN SU ADMINISTRACIÓN (Nota informativa MUH (FV) 12/2019, 19 de julio de 2019)

La AEMPS ha informado en diversas ocasiones sobre errores de prescripción y administración de metotrexato, actualizando las advertencias sobre este riesgo en las fichas técnicas, prospectos y envases. A pesar de esto, se han seguido notificando casos de errores de administración diaria en vez de semanal, algunos con desenlace mortal, por lo que, tras una revisión detallada a nivel europeo, se han emitido las siguientes conclusiones:

- Los errores se asocian sobre todo con la administración oral, aunque también se ha descrito algún caso con la administración parenteral.
- Las causas de estos errores de administración pueden ser diversas y estos se pueden producir tanto en la prescripción, dispensación, como en la administración por el paciente.

Adicionalmente, la AEMPS ha llevado a cabo otras medidas, concretamente la identificación con la palabra "semanal" junto al nombre de aquellos medicamentos con metotrexato que únicamente tengan indicaciones con esta pauta de administración. Por otra parte, ha desarrollado una [Guía para profesionales sanitarios](#) de las diversas formas farmacéuticas de metotrexato oral con pauta semanal, para evitar los posibles errores de medicación asociados a su uso diario.

La AEMPS recuerda la importancia de informar detalladamente a los pacientes sobre la pauta de administración y, en caso de que esta sea semanal y no diaria, valorar detenidamente si presentan dificultades para cumplir adecuadamente la pauta de administración.

ONDANSETRON: RIESGO DE DEFECTOS DE CIERRE OROFACIALES (LABIO LEPORINO, PALADAR HENDIDO) TRAS SU USO DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO (Nota informativa MUH (FV) 15/2019, 12 de septiembre de 2019)

Ondansetrón es un agente antiemético autorizado para el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxicas, así como para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios. Datos procedentes de la literatura y la notificación de sospechas de reacciones adversas muestran que también se prescribe, fuera de su indicación autorizada, para el tratamiento de la hiperémesis gravídica y de formas más leves de náuseas y vómitos asociados al embarazo.

Tras conocerse los resultados de dos estudios epidemiológicos que sugerían un aumento del riesgo de defectos de cierre orofaciales y malformaciones cardíacas, el PRAC ha realizado una revisión del riesgo de malformaciones congénitas tras exposiciones durante el embarazo, concluyendo que existe un ligero aumento del riesgo de defectos de cierre orofaciales en hijos de madres que recibieron ondansetrón durante el primer trimestre de embarazo, y sin embargo no se ha probado aumento del riesgo de malformaciones cardíacas.

Por ello, la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios:

- Ondansetrón no está indicado para tratar a mujeres embarazadas y este uso debe de evitarse especialmente durante el primer trimestre de la gestación.
- La necesidad de informar a todas las pacientes en edad fértil en tratamiento con ondansetrón acerca del riesgo de este tipo de defectos, recomendándoles el uso de medidas anticonceptivas eficaces.

DOMPERIDONA: SUPRESIÓN DE LA INDICACIÓN EN PEDIATRÍA Y RECORDATORIO DE LAS CONTRAINDICACIONES EN ADULTOS Y ADOLESCENTES (Nota informativa MUH (FV) 3/2020, 24 de febrero de 2020)

A raíz de los casos notificados de arritmias asociados a la administración de domperidona, en 2014 se restringió su indicación al alivio sintomático de náuseas y vómitos, introduciéndose también ciertas contraindicaciones. A su vez, dada la limitada evidencia sobre su eficacia en niños, se exigió un ensayo clínico en población pediátrica a raíz del cual desde 2019 se ha suprimido la indicación pediátrica de la domperidona en la UE. Actualmente domperidona solo está autorizada para su uso en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores, y con al menos 35 kg de peso corporal.

La AEMPS recuerda a los profesionales que deben respetar las contraindicaciones de uso y las precauciones relacionadas con las arritmias.

FÁRMACOS ANTITIROIDEOS CARBIMAZOL (NEO-TOMIZOL®), TIAMAZOL (TIRODRIL®) Y PROPILTIOURACILO: NUEVA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD (Nota informativa MUH (FV) 1/2019, 5 de febrero de 2019 y Boletín mensual de AEMPS, junio de 2019)

Riesgo de pancreatitis aguda por carbimazol y tiamazol

Se han notificado casos de pancreatitis aguda asociados tanto al uso de carbimazol como de tiamazol. En su mayoría, la suspensión del tratamiento mejoraba la situación clínica del paciente, pero en muchos casos el reinicio del tratamiento produjo un nuevo episodio de pancreatitis de inicio más rápido. Ello sugiere un mecanismo inmunológico como posible causa de la pancreatitis.

La AEMPS recomienda suspender inmediatamente el tratamiento con carbimazol/tiamazol en los pacientes que desarrollen pancreatitis aguda durante el tratamiento y no volver a tratar al paciente con estos medicamentos.

Malformaciones congénitas por antitiroideos

La información revisada sobre el riesgo de malformaciones congénitas tras la exposición a carbimazol/tiamazol durante el embarazo proviene de casos notificados, estudios epidemiológicos y metaanálisis de estudios

observacionales. Aunque los resultados de los estudios epidemiológicos no son homogéneos, los obtenidos de aquellos de mayor tamaño poblacional indican un incremento de riesgo de malformaciones congénitas (aplasia cutánea congénita, malformaciones craneofaciales, onfalocelo, atresia esofágica, anomalía del conducto onfalomesentérico y defecto septal ventricular) con el uso de carbimazol/tiamazol.

Respecto al propiltiouracilo (alternativa de tratamiento convencional y disponible como medicamento extranjero), los estudios en animales son insuficientes respecto a la toxicidad reproductiva y malformaciones congénitas y los estudios epidemiológicos proporcionan resultados contradictorios.

A raíz de estos datos, en la información de seguridad publicada por la AEMPS se recomienda lo siguiente:

- advertir a las mujeres en edad fértil del riesgo potencial del uso de estos fármacos durante el embarazo y de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento,
- evitar en lo posible el uso de antitiroideos durante el embarazo,
- en el caso de ser imprescindible el uso de antitiroideos durante el embarazo, se recomienda utilizar la dosis mínima efectiva y llevar a cabo una estrecha vigilancia materna, fetal y neonatal.

ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS: NO RECOMENDADOS EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y ANTECEDENTES DE TROMBOSIS (Nota informativa MUH (FV) 8/2019, 20 de mayo de 2019)

Los resultados de un estudio publicado en 2018 indican que la administración de rivaroxaban frente a warfarina incrementa el riesgo de eventos trombóticos en pacientes con Síndrome Antifosfolípido (SAF) y antecedentes de trombosis. Para apixaban, edoxaban y dabigatran los datos son limitados en pacientes con SAF; no obstante, se considera que podría ser un efecto de clase. Por ello, la AEMPS informa de que:

- No se recomienda el uso de anticoagulantes orales directos (ACOD) (rivaroxaban, apixaban, edoxaban y dabigatran exilato) en pacientes con SAF que tengan antecedentes de trombosis, especialmente si son positivos a los tres anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína) ya que pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos.
- En aquellos pacientes con SAF (especialmente si son positivos a los tres anticuerpos citados), que estén tomando uno de los ACOD citados para la prevención de acontecimientos tromboembólicos, deberá evaluarse la conveniencia de continuar con el tratamiento y considerar la posibilidad de cambiar a un antagonista de la vitamina K.

FLUOROQUINOLONAS DE USO SISTÉMICO O INHALADO: RIESGO DE INSUFICIENCIA VALVULAR Y REGURGITACIÓN CARDÍACA (Nota informativa MUH (FV) 12/2020, 30 de septiembre de 2020)

La seguridad de las fluoroquinolonas ha sido objeto de evaluación en varias ocasiones a lo largo de los últimos años, habiéndose restringido sus indicaciones terapéuticas e incluyéndose más recientemente el riesgo de disección y aneurisma de aorta en las fichas técnicas y prospectos. Una nueva revisión de los datos disponibles de dos estudios publicados en 2019 y las notificaciones de sospecha de reacción adversa, han puesto de manifiesto la posible aparición de insuficiencia valvular. Tras estos últimos datos disponibles, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- En pacientes con riesgo de desarrollar insuficiencia valvular, sólo se prescribirán antibióticos fluoroquinolónicos de administración sistémica o inhalada tras evaluar los riesgos potenciales frente a los beneficios esperados y una vez consideradas otras opciones terapéuticas.
- Se debe informar a estos pacientes de los síntomas sugestivos de insuficiencia valvular cardíaca para que soliciten atención médica inmediata en caso de presentarlos.

FEBUXOSTAT: NO RECOMENDADO EN PACIENTES CON GOTA Y ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (Nota informativa MUH (FV) 10/2019, 17 de junio de 2019)

En 2018 se publicaron los resultados del ensayo clínico CARES (doble ciego, aleatorizado) realizado en más de 6000 pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. Los resultados mostraron un aumento significativo del riesgo de mortalidad en pacientes tratados con febuxostat compa-

rado con los pacientes tratados con alopurinol, por lo que se desaconseja el uso de febuxostat en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular grave (p. ej. infarto de miocardio, ictus o angina de pecho inestable), salvo en aquellos casos en los que no se pueda utilizar una terapia alternativa.

ACETATO DE CIPROTERONA A DOSIS ALTAS (ANDROCUR®) Y RIESGO DE MENINGIOMA: NUEVAS RESTRICCIONES DE USO (Nota informativa MUH (FV) 2/2020, 18 de febrero de 2020)

Androcur® es un fármaco antiandrogénico, cuya ficha técnica contraindica, desde 2009, su uso en pacientes con meningioma o historia de meningioma. Una revisión realizada por el PRAC ha confirmado un aumento del riesgo de meningioma (único o múltiple), asociado al uso de acetato de ciproterona a dosis altas (25 mg/día o superiores), no así con tratamientos que lo incluyen a dosis bajas de 1 o 2 mg en combinación con etinilestradiol o estradiol valerato. Aunque el riesgo se considera bajo, aumenta con la dosis acumulada (dosis altas y tiempos prolongados de tratamiento). Se recomienda a los profesionales sanitarios:

- En caso necesario, utilizar ciproterona monofármaco a las dosis eficaces más bajas posibles y solo cuando otras alternativas no sean posibles o resulten ineficaces; no hay nuevas restricciones para el uso relacionado con cáncer de próstata.
- Vigilar la posible aparición de síntomas indicativos de meningioma en los pacientes en tratamiento.
- En caso de diagnóstico de meningioma, suspender permanentemente el tratamiento con ciproterona en cualquiera de sus formas (solo o en asociación).

ESMYA® (ACETATO DE ULIPRISTAL 5 MG): LEVANTAMIENTO DE LA SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN, CON RESTRICCIONES EN SUS INDICACIONES DEBIDO AL RIESGO DE DAÑO HEPÁTICO GRAVE (Nota informativa MUH (FV) 05/2021, 12 de abril de 2021)

Tras establecer una serie de medidas para minimizar el riesgo de daño hepático en 2018, en 2020 se decidió la suspensión cautelar de la comercialización y posteriormente revocar la autorización de comercialización de Esmya® en la Unión Europea (UE). Finalmente, en enero de 2021 se levantó la suspensión de comercialización con nuevas restricciones en sus indicaciones. La última nota de seguridad de la AEMPS establece que:

- El acetato de ulipristal 5 mg (Esmya®) solo debe utilizarse para el tratamiento intermitente de los síntomas, de moderados a graves, de los miomas uterinos, en mujeres que no han alcanzado la menopausia, cuando la embolización de tales miomas y/o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado.
- Se debe monitorizar la función hepática de las pacientes, antes de empezar el tratamiento, durante el mismo y una vez este haya finalizado. No se debe iniciar el tratamiento si los niveles de transaminasas son superiores a 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y se suspenderá si los niveles de transaminasas son 3 veces superiores al LSN.
- Se informará a las pacientes acerca del riesgo de daño hepático, instándolas a que interrumpan el tratamiento y acudan al médico en caso de que aparezcan signos y/o síntomas sugestivos del mismo.

LEUPRORELINA: ERRORES EN LA RECONSTITUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS CON LEUPRORELINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA (Nota informativa MUH (FV) 9/2020, 18 de mayo de 2020)

La leuprorelina está indicada para el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado hormono-dependiente y se comercializa en formas farmacéuticas que permiten una administración mensual, trimestral o semestral. El PRAC realizó una revisión sobre los medicamentos que contienen leuprorelina de liberación prolongada para el tratamiento del cáncer de próstata (Eligard®, Lutrate® y Procrin®) tras la notificación de casos de errores durante el proceso de reconstitución y administración (uso incorrecto de la jeringa o la aguja). En muchos de estos casos se produjo la administración de dosis inferiores a las pautadas y ocasionalmente falta de eficacia de los tratamientos.

Las conclusiones más destacadas de la revisión del PRAC son:

- La probabilidad de que estos errores se produzcan aumenta con la complejidad de la reconstitución y administración del medicamento, siendo más frecuentes para Eligard®. Se ha instado al laboratorio titular de Eligard® a reemplazar el dispositivo de administración actual por otro más sencillo, y hasta que el nuevo dispositivo esté disponible, se ha reforzado la [información sobre preparación y administración de Eligard®](#).
- Se recomienda que la reconstitución y administración de estos medicamentos se realice exclusivamente por profesionales sanitarios con experiencia en el manejo de estos productos y siguiendo estrictamente las instrucciones para su preparación.
- Ante la confirmación o sospecha de un error en la preparación del medicamento, se realizará un seguimiento del paciente para descartar la posible falta de eficacia del tratamiento.

Desde junio de 2020 está disponible en el mercado la presentación de leuprorelina trimestral en implante subcutáneo (Leptoprol®). Su administración a diferencia de la forma depot no requiere reconstitución previa, con lo que se evitan los errores de dosificación asociados a la preparación.

PICATO® (INGENOL MEBUTATO): SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN COMO MEDIDA DE PRECAUCIÓN MIENTRAS FINALIZA LA EVALUACIÓN EUROPEA EN CURSO (Nota informativa MUH (FV) 1/2020, 17 de enero de 2020)

Ingenol mebutato es un medicamento tópico para el tratamiento de la queratosis actínica en adultos. El PRAC ha seguido, desde su comercialización en 2012, el riesgo potencial de desarrollo de cáncer cutáneo asociado a la administración de este medicamento y, en base a los datos recogidos hasta el momento, concluyó que la relación beneficio riesgo resulta desfavorable, considerando necesario suspender, de momento, la autorización de comercialización.

NITROSAMINAS. NUEVOS MEDICAMENTOS AFECTADOS POR LA RETIRADA DE LOTES: RANITIDINA Y VARENICLINA (Nota informativa ICM (CONT) 14/2019, 1 de octubre de 2019 y Nota informativa ICM (CONT) 08/2021, 24 de septiembre de 2021)

En julio de 2018 la AEMPS ordenó la retirada de algunos lotes de valsartán debido a la detección de N-nitrosaminas. Las nitrosaminas están clasificadas como probables carcinógenos en humanos en base a estudios en animales. Están presentes en algunos alimentos y en algunas fuentes de agua, pero no es esperable que causen ningún daño cuando se ingieren en cantidades muy pequeñas. Desde entonces, se han vuelto a retirar lotes de irbesartan, de ranitidina oral (ya no disponible en el mercado) y más recientemente de vareniclina (Champix®).

En relación a esta última retirada de lotes de Champix®, se han retirado todos los lotes disponibles en España por lo que la AEMPS recomienda, mientras no se reanude el suministro del medicamento en el mercado, valorar tratamientos alternativos para ayudar a dejar de fumar, como bupropión y terapia sustitutiva con nicotina.

SEGURIDAD DE LAS VACUNAS FRENTE A LA COVID-19

Desde que en diciembre de 2020 se aprobara la primera vacuna frente a la COVID-19 en Europa, la seguridad de estas vacunas ha sido una de las principales preocupaciones, teniendo en cuenta que se iban a administrar a un alto porcentaje de población en un periodo corto de tiempo. Se establecieron mecanismos de vigilancia estrecha para poder identificar posibles nuevas reacciones adversas que, al ser infrecuentes, no se hubieran podido identificar durante los ensayos clínicos, o las que excepcionalmente pudieran aparecer de forma tardía.

La AEMPS ha elaborado un plan de vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19 para intensificar las actividades de farmacovigilancia¹. Periódicamente, se publican informes de farmacovigilancia^{2,3} donde se pueden consultar las reacciones adversas detectadas o en estudio.

Bibliografía:

1. Nota informativa MUH (FV), 18/2020. Vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19. AEMPS (Accedido el 19/10/2021).
2. 11º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19. 20 de diciembre 2021.
3. Boletín farmacovigilancia del País Vasco nº 53, Octubre 2021.

Las reacciones adversas más importantes que se han identificado tras la comercialización de las vacunas de vector viral son:

Síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) (MUH (FV) 04/2021, del 7 de abril de 2021 y MUH (FV) 07/2021, del 20 de abril de 2021)

Uno de los primeros efectos adversos graves que se detectó fue el tromboembolismo, asociado inicialmente a la vacuna Vaxzevria® (AstraZeneca) y que posteriormente se ha extendido también a la vacuna de Janssen. Se ha observado que tras la administración de estas dos vacunas pueden aparecer, muy raramente, trombosis en combinación con trombopenia, como trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC), en abdomen (trombosis de venas esplácnicas) y trombosis arterial. Asimismo, se comunica que los casos identificados se han presentado mayoritariamente en mujeres menores de 60 años de edad en las dos semanas posteriores a la administración de la vacuna y que no se han identificado factores de riesgo específicos para su aparición. Se recomienda a los profesionales sanitarios y ciudadanos vigilar la posible aparición de signos y síntomas de trombosis y trombocitopenia para su diagnóstico y tratamiento. A este respecto, el Grupo de Trabajo de Vacunas de la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas (FACME) junto con diversas Sociedades Científicas han elaborado un documento de "[Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de eventos tromboticos tras la vacunación frente a la COVID-19](#)" cuya última actualización es del 09/06/2021.

Trombocitopenia inmune y tromboembolismo venoso (MUH (FV) 15/2021, del 18 de marzo de 2021 y MUH (FV), 16/2021, del 7 de octubre de 2021)

La trombocitopenia inmune (TPI) y el tromboembolismo venoso (TEV) -entidades clínicas diferentes al síndrome de trombosis con trombocitopenia- se han identificado como posibles reacciones adversas asociadas a la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen. Ambas pueden aparecer independientemente una de la otra con una frecuencia muy baja. La TPI también se ha identificado como una posible reacción adversa de Vaxzevria®.

Se recomienda a los profesionales sanitarios prestar atención a la posible aparición de signos o síntomas de TPI y TEV, y explicar a las personas vacunadas que deben solicitar atención médica inmediata en caso de que tales síntomas aparezcan. Las personas que presenten TPI o TEV deben ser evaluadas detalladamente para descartar un posible diagnóstico de STT.

Síndrome de fuga capilar (MUH (FV) 08/2021, 11 de junio de 2021 y MUH (FV) 12/2021, 12 de julio de 2021)

El síndrome de fuga capilar sistémica es un trastorno grave y muy poco frecuente, caracterizado por un aumento de la permeabilidad capilar que permite la fuga de fluidos y proteínas desde el sistema circulatorio al espacio intersticial pudiendo dar lugar a shock y edema masivo. Se han notificado casos de fuga capilar sistémica en pacientes vacunados con estas dos vacunas, por lo que se contraindica su administración en las personas que tengan antecedentes personales de dicho síndrome.

Se advierte a los profesionales sanitarios de que deben estar alerta ante la aparición de síntomas sugestivos del síndrome de fuga capilar sistémica (como edema periférico, aumento muy rápido de peso, hipotensión severa, hipoalbuminemia o hemoconcentración) en pacientes vacunados con una de estas dos vacunas. Asimismo, se recomienda explicar a las personas vacunadas que deben solicitar atención médica inmediata en caso de que tales síntomas aparezcan.

Síndrome de Guillain-Barré (MUH (FV) 13/2021, 23 de julio de 2021 y MUH (FV) 14/2021, 10 de septiembre de 2021)

El Síndrome Guillain-Barré (SGB) es un trastorno del sistema inmune muy poco frecuente, que causa inflamación de los nervios periféricos que puede resultar en dolor y/o adormecimiento, inicialmente de las extremidades, debilidad muscular y dificultad para la deambulación; en casos muy severos puede progresar a parálisis. La mayoría de los pacientes se recuperan de los síntomas. Este síndrome se ha identificado con una posible reacción adversa muy rara asociada a estas dos vacunas.

Se recomienda a los profesionales sanitarios prestar atención a la posible aparición de signos o síntomas de SGB para establecer un diagnóstico y tratamiento lo más precozmente posible, y explicar a las personas vacunadas que deben solicitar atención médica inmediata en caso de presentar: debilidad en las extremidades o en la cara; dificultades de coordinación en el movimiento, al caminar o mantenerse en pie; dolor y hormigueo en extremidades; dificultad para hablar, masticar o tragar; visión doble o dificultad para mover los ojos, entre otros síntomas.

VACUNAS DE ARNm: COMIRNATY® (PFIZER) Y SPIKEVAX® (MODERNA)

Las reacciones adversas más importantes que se han identificado tras la comercialización de las vacunas de ARNm son:

Miocarditis/pericarditis (MUH (FV) 09/2021, 9 de julio de 2021 y MUH (FV) 18/2021, 9 de diciembre de 2021)

Tras la administración de las vacunas de ARNm, Comirnaty® (Pfizer) y Spikevax® (Moderna) pueden aparecer muy raramente cuadros de miocarditis y/o pericarditis. Estos cuadros se han presentado principalmente en hombres jóvenes, tras la administración de la segunda dosis y en los 14 días siguientes a la vacunación. La evolución es similar a los cuadros de miocarditis y pericarditis que aparecen por otras causas, generalmente de buena evolución.

OTRAS COMUNICACIONES DE SEGURIDAD

En este apartado se señalan otras reacciones adversas detectadas en este periodo, que no han supuesto la publicación de una nota de seguridad, por su baja frecuencia o por su aparición en situaciones o pacientes muy concretos. Para muchos de ellos esta información se ha incorporado a la ficha técnica y prospecto.

Medicamento	Nuevas reacciones adversas identificadas	Observaciones
Ác. valproico/ valproato	Pacientes con insuficiencia renal (IR), malformaciones oculares que pueden afectar al recién nacido, junto con otras malformaciones congénitas por exposición uterina	Puede ser necesario reducir la dosis en pacientes con IR y aumentarla en pacientes en hemodiálisis. Valproato es dializable y la dosis debe modificarse en función de la monitorización del paciente
Adapaleno	Reacción anafiláctica, angioedema, quemadura en el lugar de inyección, hipo o hiperpigmentación de la piel	La mayoría de las quemaduras fueron superficiales, aunque también se dieron algunas de 2º grado o quemaduras graves
AINE y embarazo	Reducción del líquido amniótico, y problemas renales en el bebé, a partir de las 20 semanas de embarazo aproximadamente	Problemas renales poco comunes, pero graves
Aripiprazol	Puede causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, lo que podría provocar caídas. También se ha identificado la crisis oclógica como nueva reacción adversa	Considerar iniciar con dosis más bajas en pacientes de mayor riesgo de caídas
Baclofeno oral	Suicidio, uso indebido, abuso y dependencia	Vigilar a los pacientes para detectar a tiempo comportamientos o pensamientos suicidas, uso indebido o abuso
Cabergolina	Hipertensión, infarto de miocardio, convulsiones, derrames cerebrales o trastornos psiquiátricos en mujeres que acaban de dar a luz tratadas con cabergolina para interrumpir la lactancia	Vigilar estrechamente la tensión arterial durante el tratamiento
Clobetasol	Infecciones graves, inmunosupresión sistémica, osteonecrosis	Principalmente con su uso prolongado a dosis superiores a las recomendadas y en combinación con otros corticosteroides potentes o inmunosupresores
Dexametasona	Cardiopatía hipertrófica en recién nacidos prematuros, hipoglucemia neonatal	En la mayoría de los casos el efecto fue reversible tras la retirada del tratamiento, mayor riesgo de hipoglucemia neonatal tras la administración prenatal de un ciclo corto de corticosteroides

Medicamento	Nuevas reacciones adversas identificadas	Observaciones
Donepezilo	Acontecimientos cardiovasculares: riesgo de prolongación intervalo QTc y <i>torsade de pointes</i>	Precaución en aquellos pacientes con historia personal o familiar de prolongación del intervalo QTc, en pacientes con otros tratamientos que puedan afectar al intervalo QTc, o en pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes o con alteraciones electrolíticas
Estradiol/ nomegestrol	Riesgo de tromboembolismo venoso, angioedema	El riesgo de tromboembolismo venoso es semejante al observado con los anticonceptivos hormonales combinados con levonorgestrel. Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario o adquirido
Fenilefrina (formulación oftálmica de 100 mg/ml)	Reacciones adversas sistémicas graves en <12 años asociadas al uso de productos oftálmicos que contienen fenilefrina, por lo que se contraíndica su uso	En niños de 12 a 18 años no hay datos del uso de fenilefrina 100 mg/ml, por lo que no está recomendado su uso
Fenitoína	Aplasia pura de la serie roja	
Fentanilo intranasal	Trastornos respiratorios relacionados con el sueño tales como apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. Farmacodependencia y potencial de abuso. Respiración de Cheyne-Stokes en caso de sobredosis de fentanilo, en particular en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca	El riesgo de ACS aumenta con la dosis. En pacientes que presenten ACS se debe valorar una disminución de la dosis de opioides
Galantamina	Casos de prolongación del intervalo QT a dosis terapéuticas, y <i>torsade de pointes</i> en caso de sobredosis	Utilizar con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT, en los que toman medicamentos que afectan a dicho intervalo y en pacientes con enfermedad cardíaca o trastornos electrolíticos preexistentes relevantes
Indapamida	Hipomagnesemia, mayor riesgo de interacción con digitálicos, hipopotasemia, hipocloremia, disfunción eréctil	La hipopotasemia observada en asociación con la hipomagnesemia puede ser refractaria al tratamiento a menos que se corrija el magnesio sérico
Inhibidores de la DPP-4	Penfigoide ampuloso, nefritis intersticial	En caso de sospecha de penfigoide ampuloso, deberá interrumpirse el tratamiento
ISRS y ISRSN	Hemorragia posparto si la exposición al fármaco se produce durante el mes previo al parto	Datos procedentes de estudios observacionales
Lamotrigina	Alteraciones de la frecuencia cardíaca en pacientes con cardiopatía	La FDA ha solicitado estudios para valorar si puede ser un efecto de clase
Lantano	Acumulación de lantano en mucosa gastrointestinal	Principalmente tras uso prolongado. Endoscópicamente se aprecia en forma de lesiones blanquecinas de diferentes tamaños y formas
Letrozol	Tendinitis y rotura tendinosa	Vigilancia estrecha
Lisdexanfetamina	Prolongación del intervalo QT y arritmia	Precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT, en los que toman medicamentos que afectan a dicho intervalo

Medicamento	Nuevas reacciones adversas identificadas	Observaciones
Macrogol 3350, macrogol 4000	Colitis isquémica, incluyendo casos graves	Precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de colitis isquémica o en caso de uso concomitante con laxantes estimulantes
Mesalazina	Nefrolitiasis y cálculos renales, en ocasiones con cálculos renales con un contenido de mesalazina del 100%	Se recomienda ingesta adecuada de fluidos durante el tratamiento
Metamizol	Lesión hepática inducida por fármacos, incluida hepatitis aguda, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas	Interrumpir el tratamiento y evaluar la función hepática
Mirtazapina	Reacciones adversas cutáneas graves y amnesia	Interrumpir el tratamiento y no volver a iniciarlo
Montelukast ^{1,2}	Acontecimientos neuropsiquiátricos, disfemia	Evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar con el tratamiento
Nalmefeno	Alteración visual	Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa no deben tomar este medicamento.
Naloxegol	Perforación intestinal en pacientes con riesgo previo de perforación intestinal	No utilizar en pacientes con sospecha de obstrucción GI o en pacientes con riesgo elevado de obstrucción recurrente
Naltrexona/ bupropion	Aumento de la tensión arterial, síndrome serotoninérgico	Si está clínicamente justificado administrar un tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se recomienda vigilar al paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis
Piroxicam	Exantema fijo medicamentoso	No reintroducir. Se puede producir una posible sensibilidad cruzada con otros derivados oxicámicos
Poliestirenosulfonato	Estenosis gastrointestinal, isquemia intestinal	Aconsejar a los pacientes que consulten rápidamente si presentan dolores abdominales intensos, náuseas y vómitos, distensión del estómago o hemorragia rectal
Pregabalina ^{1,2,3}	Depresión respiratoria grave	En los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC o de edad avanzada, pueden ser necesarios ajustes de dosis
Sacubitrilo/ valsartan	Trastornos psiquiátricos como alucinaciones, paranoia y trastornos del sueño en el contexto de eventos psicóticos	Considerar la interrupción del tratamiento ante tales eventos
Semaglutida	Cetoacidosis diabética, pancreatitis	La cetoacidosis diabética se produjo con la interrupción o reducción brusca de la insulina
Sevelámero	Alteraciones gastrointestinales inflamatorias graves (hemorragia, perforación, ulceración, necrosis, colitis y masa colónica/cecal)	Interrupción del tratamiento
Sulfametoxazol/ trimetoprim	Toxicidad respiratoria, linfocitosis hemofágica	Casos notificados muy raramente. Interrumpir el tratamiento

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

Medicamento	Nuevas reacciones adversas identificadas	Observaciones
Tamoxifeno	Reacciones cutáneas graves, angioedema hereditario, excreción y acumulación de tamoxifeno en leche materna	Si reacciones cutáneas graves, interrumpir tratamiento y no reiniciar. Angioedema más probable en pacientes con angioedema hereditario
Tramadol ^{1,2}	Trastornos respiratorios relacionados con el sueño, insuficiencia suprarrenal, hipo, síndrome serotoninérgico	En pacientes con apnea central respiratoria considerar reducir dosis
Zaleplon, zopiclona	Riesgo de lesiones graves por sonambulismo	La FDA ha solicitado que se incluya un recuadro de advertencia

Este boletín debe citarse: Seguridad de medicamentos: señales y alertas generadas en 2019-2021. INFAC. 2022;30(2):11-22.


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: al farmacéutico de atención primaria de su OSI o a CEVIME o al e-mail: infac@osakidetza.eus

Consejo de Redacción: Iñigo Aizpuru, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Isabel Fontán, Leire Gil, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Lorena Martínez, Mónica Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Inés San José, Elena Valverde, Miren Zubillaga.



<http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>

 Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

