



## SUMARIO:

- 1.- CODEÍNA: NUEVAS RESTRICCIONES DE USO COMO ANTITUSÍGENO EN PEDIATRÍA
- 2.- HIDROXICINA (ATARAX®): NUEVAS RESTRICCIONES DE USO PARA MINIMIZAR SU RIESGO ARRITMOGÉNICO
- 3.- MICOFENOLATO (MOFETILO Y SÓDICO): RIESGO DE BRONQUIECTASIAS E HIPOGAMMAGLOBULINEMIA
- 4.- ELIGARD® (LEUPROLERINA): FALTA DE EFICACIA CLÍNICA DEBIDA A ERRORES DURANTE EL PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO
- 5.- IVABRADINA (CORLENTOR®, PROCORALAN®): RESTRICCIONES DE USO EN PACIENTES CON ANGINA DE PECHO CRÓNICA ESTABLE
- 6.- OTRAS INFORMACIONES SOBRE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

## **1.- CODEÍNA: NUEVAS RESTRICCIONES DE USO COMO ANTITUSÍGENO EN PEDIATRÍA (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 03/2015)**

---

Tras la revisión del balance beneficio-riesgo de codeína para el tratamiento de la tos asociada a procesos catarrales en población pediátrica se han recomendado las siguientes restricciones de uso:

- No utilizar codeína en menores de 12 años de edad, en pacientes metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6 ni en mujeres durante la lactancia.
- No se recomienda el uso de codeína en pacientes de 12 a 18 años de edad que presenten compromiso de la función respiratoria.

La codeína es un opioide que se encuentra autorizado para el tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve o moderada y de la tos improductiva.

En el año 2013, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) llevó a cabo una revisión acerca de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contenían codeína y se encontraban indicados para el tratamiento del dolor en la población pediátrica.

Dicha revisión se inició tras haberse conocido varios casos graves, algunos de ellos mortales, de niños que habían sufrido intoxicación por morfina tras haber recibido codeína como analgésico (puede consultarse esta información al completo en la NI MUH (FV), 17/2013). Estos casos tuvieron lugar debido a que el efecto farmacológico de la codeína se debe a su transformación en morfina gracias a la enzima CYP2D6 del citocromo P450. Algunas personas son genéticamente metabolizadores ultrarrápidos, lo que implica que transforman la codeína en morfina más rápidamente y que, por tanto, tienen más posibilidades de presentar intoxicación por morfina. El porcentaje de metabolizadores ultrarrápidos es variable y depende del origen étnico.

Una vez finalizada dicha revisión, el PRAC inició una nueva evaluación considerando que los riesgos detectados podrían ser extrapolables a la utilización de codeína para el tratamiento de la tos asociada a procesos catarrales en población pediátrica. **Concluida esta nueva evaluación, las principales conclusiones han sido las siguientes:**

- Existe escasa evidencia científica que avale el uso de codeína para el tratamiento de la tos asociada a procesos catarrales en niños, siendo estos procesos en la mayoría de los casos de carácter autolimitado.
- Aunque la intoxicación por morfina puede producirse a cualquier edad, los niños menores de 12 años presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas tras la administración de codeína, pudiendo resultar tales reacciones especialmente graves en aquellos que son metabolizadores ultrarrápidos. Este riesgo también es aplicable a aquellos pacientes que independientemente de la edad presenten compromiso de la función respiratoria por patologías subyacentes.
- El abordaje terapéutico de la tos crónica en niños deberá ser preferentemente etiológico.
- Son de aplicación las recomendaciones anteriores de la evaluación de codeína como analgésico, tanto para los pacientes metabolizadores ultrarrápidos como para las mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

**En base a dichas conclusiones, y en espera de la decisión final europea, la AEMPS establece las siguientes recomendaciones acerca del uso de codeína para el tratamiento de la tos asociada a procesos catarrales en población pediátrica:**

1.- No utilizar codeína en:

- menores de 12 años de edad.
- aquellos pacientes que se sabe son metabolizadores ultrarrápidos, debido a que presentan un alto riesgo de sufrir una intoxicación por morfina.
- mujeres durante la lactancia, debido al riesgo que presentaría el niño de sufrir reacciones adversas graves en caso de que la madre fuese metabolizadora ultrarrápida.

2.- No es aconsejable el uso de codeína en pacientes de 12 a 18 años de edad que presenten compromiso de la función respiratoria debida por ejemplo a trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardiaca grave, infecciones pulmonares, trauma múltiple o pacientes que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

En cuanto al uso de codeína en población pediátrica en España, la información procedente de la Base de datos de Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP) de la AEMPS indica que el uso de codeína en niños de entre 2 y 11 años es mayoritariamente como antitusígeno siendo prácticamente inexistente en menores de 2 años.

## **2.- HIDROXICINA (ATARAX®): NUEVAS RESTRICCIONES DE USO PARA MINIMIZAR SU RIESGO ARRITMOGÉNICO (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 02/2015)**

---

Tras la revisión de los datos disponibles sobre el riesgo de prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y de torsade de pointes, asociado al uso de hidroxizina, se han introducido nuevas restricciones de uso con objeto de reducir este riesgo en los pacientes en tratamiento:

- El uso de hidroxizina está contraindicado en pacientes con prolongación del intervalo QT congénito o adquirido o con factores de riesgo predisponentes para la prolongación del mismo.
- No se recomienda utilizar hidroxizina en pacientes de edad avanzada.
- Se deberá administrar la menor dosis de hidroxizina que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible. Las dosis máximas diarias no deberán superar 100 mg/día en adultos y 2 mg/kg/día en niños de hasta 40 kg de peso.

La hidroxizina, es un antihistamínico de primera generación cuyas indicaciones autorizadas en España son el tratamiento sintomático de la ansiedad, el prurito y la urticaria, y como pre-medicación anestésica.

El riesgo de prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (ECG) y de arritmia ventricular (torsade de pointes) asociados al uso de hidroxizina es conocido y aparece descrito en la ficha técnica y prospecto. Con el objeto de caracterizar mejor dicho riesgo y valorar, entre otros aspectos, la conveniencia de la puesta en marcha de medidas adicionales, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado los datos disponibles hasta la fecha.

Adicionalmente se ha recabado asesoramiento por parte del Comité Pediátrico y del Grupo de expertos en Geriátrica de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

### **Las principales conclusiones han sido las siguientes:**

- Se confirma que hidroxizina aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT del ECG y la aparición de arritmias cardiacas (torsade de pointes). Este efecto parece estar mediado por el bloqueo que el fármaco ejerce sobre los canales del denominado “human ether-a go-go related gen (hERG)”.
- El riesgo arritmogénico de la hidroxizina es mayor conforme mayor es la duración del tratamiento.

- El bloqueo de los canales del hERG parece depender de la concentración de hidroxizina, por lo que es importante utilizar hidroxizina a la menor dosis eficaz para el paciente. Por este mismo motivo también se recomienda reducir la dosis máxima diaria del medicamento.
- Los pacientes con factores que predisponen a la prolongación del intervalo QT, así como aquellos en tratamiento con medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de hidroxizina presentan mayor riesgo de arritmias.
- Los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a los efectos adversos de hidroxizina y particularmente a los efectos anticolinérgicos.

**Teniendo en cuenta las medidas propuestas por el PRAC, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda lo siguiente:**

1.- Se contraindica el uso de hidroxizina en pacientes con:

- Prolongación del intervalo QT congénito o adquirido.
- Factores de riesgo predisponentes para la prolongación del intervalo QT del ECG (por ej. Enfermedad cardiovascular preexistente, historia familiar de muerte súbita, alteraciones del balance electrolítico como hipomagnesemia e hipokaliemia, bradicardia significativa y uso concomitante de medicamentos con potencial reconocido para producir prolongación del intervalo QT del electrocardiograma o torsade de pointes).

2.- 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.

3.- Deberá tenerse especial precaución cuando se administre hidroxizina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokaliemia y/o bradicardia.

4.- En todo caso se deberá administrar la menor dosis de hidroxizina que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible. Las dosis máximas diarias deberán ser las siguientes:

- En adultos: 100 mg/día
- En niños de hasta 40 kg de peso: 2 mg/kg/ día

5.- Se deberá indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si durante el tratamiento con hidroxizina experimentan síntomas como síncope, taquicardia, palpitaciones o disnea.

La AEMPS emitirá una nueva nota informativa, en caso de que la decisión final difiera sustancialmente de las recomendaciones anteriormente expuestas.

### 3.- MICOFENOLATO (MOFETILO Y SÓDICO): RIESGO DE BRONQUIECTASIAS E HIPOGAMMAGLOBULINEMIA (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 19/2014)

---

- El micofenolato (mofetilo y sódico) administrado en combinación con otros inmunosupresores, puede causar hipogammaglobulinemia y bronquiectasias.
- Deberá realizarse determinación de inmunoglobulinas séricas a todos aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofetilo y sódico) que desarrollen infecciones recurrentes.
- En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.
- Se recomienda llevar a cabo una monitorización lo más precoz posible de aquellos pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes como tos y disnea.

Tanto el micofenolato mofetilo como el micofenolato sódico son profármacos que tras ser administrados se absorben rápida y completamente transformándose en su forma farmacológica activa, el ácido micofenólico, dotado de potentes efectos citostáticos sobre los linfocitos T y B. En combinación con ciclosporina y corticosteroides, el micofenolato sódico está indicado para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a trasplante renal alogénico, y el micofenolato mofetilo para la profilaxis del rechazo agudo de este mismo trasplante así como del cardíaco y del hepático.

Una revisión reciente llevada a cabo por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), de los casos notificados y de los estudios publicados hasta el momento, ha puesto de manifiesto que el micofenolato mofetilo administrado en combinación con otros inmunosupresores, puede causar hipogammaglobulinemia y bronquiectasias. A lo largo de la misma revisión, se puso de manifiesto que para el micofenolato sódico también deben ser considerados los citados riesgos.

Es conocido que el descenso de las inmunoglobulinas incrementa la probabilidad de desarrollar infecciones recurrentes, al tiempo que se asocia con una menor esperanza de vida y un mayor riesgo de sufrir rechazo agudo del trasplante. La acción inhibitoria que el micofenolato mofetilo ejerce sobre los linfocitos, se ha postulado como el mecanismo causal de la hipogammaglobulinemia de estos pacientes.

El riesgo de bronquiectasias parece estar relacionado con la propia hipogammaglobulinemia o con un efecto farmacológico directo sobre el pulmón. Cabe mencionar que también se han producido casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron mortales.

En España se encuentran comercializados con micofenolato mofetilo: Cellcept®, Myfenax® y numerosos genéricos<sup>1</sup>. Con micofenolato sódico únicamente se encuentra comercializado Myfortic®.

(1) Micofenolato de Mofetilo Kern Pharma, Micofenolato de Mofetilo Accord, Micofenolato de Mofetilo Stada, Micofenolato Mofetilo Normon, Micofenolato de Mofetilo Zentiva, Micofenolato de Mofetilo Sandoz, Micofenolato de Mofetilo Combix, Micofenolato Mofetilo Actavis, Micofenolato de Mofetilo Tecnigen y Micofenolato de Mofetilo UR.

**Dado lo anteriormente expuesto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:**

- Deberá realizarse determinación de inmunoglobulinas séricas a todos aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofetilo o sódico) que desarrollen infecciones recurrentes.
- En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero.
- Se recomienda llevar a cabo una monitorización lo más precoz posible de aquellos pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes como tos y disnea. En algunos de los casos confirmados de bronquiectasias, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, condujo a una mejora de los síntomas respiratorios de los pacientes.

#### **4.- ELIGARD® (LEUPROLERINA): FALTA DE EFICACIA CLÍNICA DEBIDA A ERRORES DURANTE EL PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 18/2014)**

---

- **Para asegurar la eficacia clínica de Eligard es necesario llevar a cabo un adecuado proceso de reconstitución del medicamento.**
- **Si se prevé que por alguna circunstancia no será posible garantizar una adecuada reconstitución de Eligard®, se utilizarán alguna de las alternativas terapéuticas disponibles autorizadas para las mismas indicaciones terapéuticas.**

La leuprorelina es un nonapéptido sintético agonista de la hormona liberadora de gonadotropina natural que cuando se administra de forma continua, inhibe la secreción de gonadotropina hipofisaria y suprime la esteroidogénesis testicular y ovárica.

En España existen cuatro medicamentos autorizados con leuprorelina: Eligard®, Ginecrin®, Lutrate® y Procrin®. Eligard se encuentra autorizado exclusivamente para el tratamiento del carcinoma de próstata avanzado hormonodependiente y está disponible en tres presentaciones diferentes que permiten su administración mensual, trimestral o semestral.

Se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia varios casos de falta de eficacia clínica asociada a errores durante el proceso de reconstitución y administración de Eligard a pacientes afectados por carcinomas prostáticos. En todos los pacientes se produjo un incremento de los niveles séricos de testosterona por encima de los valores de castración médica ( $\leq 50$  ng/dl) y/o de los niveles de PSA. Se han notificado casos similares en otros países.

Eligard se suministra en dos jeringas cuyo contenido debe ser mezclado hasta su completa homogeneización antes de ser administrado al paciente, siendo la reconstitución y preparación del producto un proceso complejo que consta de 15 pasos consecutivos.



Dada la posible trascendencia clínica de una reconstitución inadecuada, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recuerda y recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente en relación con el medicamento Eligard:

- Para asegurar la eficacia clínica de Eligard es necesario seguir todos los pasos detallados en la **ficha técnica y prospecto** para su reconstitución. Se recomienda a los profesionales sanitarios estar familiarizados con este proceso de preparación.
- La reconstitución del producto para su administración, solo puede llevarse a cabo si el medicamento ha alcanzado la temperatura ambiente.
- En caso de dudas respecto a una administración adecuada, se recomienda realizar una determinación de los niveles de testosterona del paciente.
- Si se prevé que por alguna circunstancia no será posible reconstituir Eligard adecuadamente se utilizará alguna de las alternativas terapéuticas disponibles autorizadas en esta indicación.

Con el fin de simplificar el procedimiento de reconstitución de este medicamento, el laboratorio titular está realizando una serie de modificaciones en el producto, que se reflejarán en la ficha técnica y prospecto una vez sean autorizados.

## **5.- IVABRADINA (CORLENTOR<sup>®</sup>, PROCORALAN<sup>®</sup>): RESTRICCIONES DE USO EN PACIENTES CON ANGINA DE PECHO CRÓNICA ESTABLE (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 17/2014)**

En base a la evaluación de los resultados del estudio SIGNIFY y de estudios previos, para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho crónica estable, se recomienda:

- Iniciar el tratamiento sólo si la frecuencia cardiaca en reposo del paciente es de al menos 70 lpm.
- Respetar las dosis de inicio y mantenimiento ya reflejadas en la ficha técnica. La dosis de mantenimiento no debe superar los 7,5 mg dos veces al día.
- Suspender el tratamiento si los síntomas de angina no mejoran pasados tres meses de tratamiento y en caso de aparición de fibrilación auricular.
- Monitorizar la frecuencia cardiaca antes de iniciar el tratamiento y después de una modificación de la dosis.
- No utilizar ivabradina en combinación con diltiazem o verapamilo en ningún caso.

Ivabradina (Corlentor<sup>®</sup>, Procoralan<sup>®</sup>) es un fármaco que reduce la frecuencia cardíaca actuando sobre el nodo sinusal. Sus indicaciones autorizadas incluyen el tratamiento de insuficiencia cardíaca y los síntomas de angina de pecho estable crónica en determinados pacientes y condiciones clínicas (ver ficha técnica de Corlentor<sup>®</sup> y Procoralan<sup>®</sup>).

Tras la finalización del estudio SIGNIFY<sup>1</sup>, (estudio aleatorizado, enmascarado y controlado frente a placebo realizado en 19.102 pacientes con enfermedad coronaria estable sin afectación de la función ventricular seguidos un máximo de 18 meses; la dosis inicial utilizada fue de 7,5 mg dos veces al día, pudiendo alcanzarse los 10 mg dos veces al día), el PRAC ha evaluado su impacto en el balance

beneficio-riesgo para el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable, y en el contexto de los resultados de estudios previos. **Sus conclusiones han sido las siguientes:**

- Ivabradina no tiene efectos beneficiosos sobre la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria, por lo que su uso en estos pacientes únicamente aporta beneficios en el tratamiento sintomático.
- El estudio SIGNIFY muestra un incremento pequeño pero significativo de riesgo cardiovascular (variable compuesta por muerte cardiovascular e infarto de miocardio no mortal), en pacientes con angina de pecho sintomática (incidencia anual 3,37% en el grupo ivabradina vs 2,86% en el grupo placebo; HR 1,18; IC95% 1,03-1,35). Aunque este estudio permitía la utilización de dosis mayores a las autorizadas, ello no explica totalmente este resultado.
- El análisis agregado de los resultados de los ensayos clínicos (40.000 pacientes seguidos durante al menos 3 meses) indica un incremento del riesgo de aparición de fibrilación auricular en los pacientes en tratamiento (incidencia 4,86% en el grupo ivabradina vs 4,08% en el grupo placebo; HR 1,26; 95% IC 1,15-1,39).
- El balance beneficio-riesgo de ivabradina en angina de pecho estable crónica se mantiene favorable como tratamiento sintomático siempre y cuando se sigan determinadas condiciones de uso que se incluirán en la ficha técnica, una vez valoradas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y ratificadas por la Comisión Europea.

**Teniendo en cuenta las medidas propuestas por el PRAC, la AEMPS recomienda lo siguiente en relación al tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable:**

- El tratamiento con ivabradina solo debe iniciarse si la frecuencia cardiaca en reposo del paciente es de al menos 70 lpm, con una dosis de inicio no superior a 5 mg dos veces al día (2,5 mg dos veces al día en pacientes mayores de 75 años).
- Si el paciente permanece sintomático después de 3 o 4 semanas de tratamiento, la dosis inicial se tolera bien y la frecuencia cardiaca en reposo es de al menos 60 lpm, la dosis se puede incrementar a 7,5 mg dos veces al día, la cual es la dosis máxima de mantenimiento.
- El tratamiento debe suspenderse si los síntomas de angina no mejoran después de 3 meses de tratamiento. También debe valorarse la suspensión si la mejoría en la sintomatología es limitada y no hay una disminución clínicamente significativa de la frecuencia cardíaca.
- Se recomienda monitorizar la frecuencia cardiaca antes del inicio de tratamiento y después de un aumento o disminución de la dosis.
- En caso de fibrilación auricular, interrumpir el tratamiento.
- No utilizar ivabradina en combinación con diltiazem o verapamilo en ninguna de sus indicaciones.

La AEMPS emitirá una nueva nota informativa, en caso de que las condiciones de autorización ratificadas por la Comisión Europea difieran sustancialmente de las anteriormente expuestas.



<sup>1</sup>Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R et al, Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical failure. N Engl J Med 2014;371:1091-9.

## **6.- OTRAS INFORMACIONES SOBRE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS (BOLETINES MENSUALES DE LA AEMPS)**

---

Durante los meses de Enero y Febrero de 2015, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado en su página web ([www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)) los Boletines Mensuales de la AEMPS correspondientes a dichos meses, donde, entre otras informaciones, se recoge toda aquella información relevante de seguridad de los medicamentos que no hayan sido objeto de Notas Informativas oficiales o de Cartas dirigidas a los Profesionales Sanitarios remitidas por los TAC.

### **6.1.- Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina y simvastatina: miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM)**

De las estatinas, es conocido su potencial de miotoxicidad: elevación asintomática de creatina-kinasa, mialgia y rabdomiolisis.

Si bien en la ficha técnica de rosuvastatina y de algunas presentaciones de atorvastatina ya se recogía que han sido notificados en raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, durante la evaluación de uno de los informes periódicos de seguridad de Pravafenix (fenofibrato/pravastatina) se identificó un artículo que sugería que la MNIM podía considerarse un efecto de clase. Con posterioridad se publicaron nuevos casos de MNIM en pacientes que recibían tratamiento con estatinas, y que apuntaban a que efectivamente podría tratarse de tal efecto.

La miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) se caracteriza clínicamente por la aparición de debilidad muscular proximal y niveles elevados de creatina kinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) tras llevar a cabo una minuciosa evaluación sobre el asunto, ha concluido que se debe incluir el riesgo de desarrollar MNIM en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contienen atorvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina o lovastatina.

### **6.2.- Gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida: fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con lesión renal aguda**

Gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida son agentes de contraste que se emplean tanto en adultos como niños durante la realización de resonancias magnéticas (RM) de cabeza y cuello, aparato locomotor, tórax, abdomen, pelvis y espacio retroperitoneal, así como de mamografía-RM y angiografía-RM.

La fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) es un riesgo conocido asociado al uso de estos agentes de diagnóstico. En 2010 se llevó a cabo un arbitraje, que concluyó con la inclusión del riesgo de FSN en

pacientes con insuficiencia renal, con trasplante hepático, en neonatos y en lactantes (ver notas informativas de la AEMPS: Nota informativa 2009/12, Nota informativa 2007/03).

Adicionalmente comenzaron a realizarse revisiones acumuladas anuales de los casos de FSN y en la tercera revisión acumulada de Omniscan (gadodiamida) se decidió incluir como una contraindicación separada el uso en pacientes con fallo renal agudo con el objetivo de clarificar la ficha técnica.

Tras tener en cuenta las pruebas disponibles, el PRAC ha concluido que debe contraindicarse el uso de gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida en pacientes con insuficiencia renal severa (FRG<30 ml /min /1,73 m<sup>2</sup>) o lesión renal aguda.

### **6.3.- Litio y tumores renales sólidos**

El litio está indicado, para la profilaxis y tratamiento de los trastornos bipolares y para el tratamiento de la depresión mayor recurrente.

A raíz de una señal de seguridad generada en Alemania que relacionaba la administración de litio con el desarrollo de tumores renales sólidos, se inició a nivel europeo, una revisión de la información disponible sobre este asunto. Durante el proceso fueron evaluados todos los casos de tumores renales notificados desde la comercialización, así como la totalidad de la información disponible procedente de la literatura publicada y de los datos preclínicos del producto. Adicionalmente uno de los TAC describió en los últimos Informes Periódicos de Seguridad (PSUR Periodic Safety Updated Report) que el litio podía producir cambios estructurales a nivel renal.

En base a toda esta información el PRAC concluyó que existe evidencia científica suficiente para afirmar que el litio a largo plazo puede inducir la aparición de microquistes, oncocitomas y carcinomas del túbulo colector en pacientes con insuficiencia renal severa. En consecuencia, los titulares de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen litio deberán modificar la información sobre el producto con los datos que acaban de exponerse.

### **6.4.- Paroxetina y agresividad**

La paroxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) y se piensa que su acción antidepressiva y su eficacia en el tratamiento de trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad social/fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés post-traumático y trastorno de angustia, se deben a la inhibición específica de la recaptación de serotonina por las neuronas cerebrales.

La posible asociación entre la administración de inhibidores de la recaptación de serotonina y agresividad no es una señal de seguridad nueva y es un asunto sometido a revisión por los procedimientos de Farmacovigilancia; la ficha técnica y el prospecto de los antidepressivos ISRS contienen advertencias a este respecto en niños y adolescentes menores de 18 años. La relación del uso de paroxetina con agresividad se evaluó en julio de 2014 en la Agencia Holandesa de Evaluación de Medicamentos. En aquel momento, se llevó a cabo una revisión de los casos espontáneos y de la literatura y se concluyó que no se podía descartar una relación causal.

Por ello, el PRAC solicitó al laboratorio innovador de paroxetina, que presentara una revisión de todos los casos de agresión o sugestivos de ello, recogidos en todas las fuentes de datos incluyendo, notificación espontánea, literatura, y ensayos clínicos.

Teniendo en cuenta todos los datos obtenidos de la revisión de la literatura científica, los datos de ensayos clínicos, los casos notificados en la revisión acumulada, el posible mecanismo de acción y las decisiones tomadas en fármacos de la misma clase, el PRAC ha decidido incluir esta reacción adversa en la información de producto de todos los medicamentos que contienen paroxetina.

### **6.5.- Valproato y sustancias relacionadas: toxicidad mitocondrial**

Las enfermedades mitocondriales son un grupo de alteraciones que resultan de la modificación genética, estructural o bioquímica de las mitocondrias. Sus síntomas son variados y heterogéneos y pueden incluir, entre otros, fallo del control motor, debilidad muscular y dolor, problemas gastrointestinales, retraso en el desarrollo, enfermedad cardíaca, hepática o respiratoria, diabetes mellitus y convulsiones. En pacientes con mitocondropatías previas los tratamientos antiepilépticos susceptibles de producir toxicidad mitocondrial pueden empeorar los síntomas de enfermedad mitocondrial.

Recientemente, uno de los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de ácido valproico genérico en Alemania generó una señal de seguridad que relacionaba el uso de valproato con toxicidad mitocondrial. Como consecuencia de ello, se realizó una evaluación en profundidad de esta posible relación causal y a la luz de los datos aportados por los titulares de las autorizaciones de comercialización así como del asesoramiento prestado por el grupo de trabajo «Farmacogenómica», el PRAC llegó a la conclusión de que existe evidencia suficiente para respaldar una asociación causal entre el uso de valproato y el empeoramiento de enfermedades mitocondriales subyacentes, incluido el riesgo de hepatotoxicidad, que se produce sobre todo en pacientes que padecen mutaciones de la polimerasa gamma.

En consecuencia, se van a actualizar las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen valproato (y sustancias relacionadas) con esta información, en particular la contraindicación de su uso en pacientes con enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones de la polimerasa gamma.

### **6.5.- Ambroxol y bromhexina: riesgo de alergia y reacciones cutáneas**

Ambroxol y bromhexina son agentes mucolíticos que reducen la viscosidad de las secreciones mucosas, facilitando su expulsión en procesos catarrales y gripales. Ambos están indicados para el tratamiento de adultos y niños a partir de 2 años.

Se ha llevado a cabo en Europa una revisión del perfil de seguridad de ambroxol y de bromhexina tras la notificación de reacciones alérgicas y cutáneas graves asociadas a la administración de ambroxol. Estas reacciones incluían eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrosis tóxica epidérmica y exantema pustuloso agudo generalizado. Ambroxol es un metabolito de bromhexina, por lo que el riesgo de reacción anafiláctica y de reacciones cutáneas graves es aplicable también a esta última.

En la revisión de la literatura científica llevada a cabo se identificaron varios casos similares.

Si bien el riesgo de presentar estas reacciones es bajo, se van a actualizar las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con estos principios activos para incluir el riesgo de reacciones

cutáneas graves. Se incluirá asimismo, la recomendación de interrumpir el tratamiento inmediatamente si aparecen síntomas de hipersensibilidad o reacciones cutáneas.

## **6.6.- Amiodarona: Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH)**

El titular de la autorización de comercialización de uno de los medicamentos genéricos de amiodarona generó una señal de seguridad sobre el riesgo de presentar Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH) asociado al uso de dicho principio activo. Esta señal estaba descrita en la información de producto para la formulación oral pero no para la intravenosa.

Se realizó una revisión de todos los casos procedentes de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas para ambas formulaciones así como una revisión de la literatura científica publicada.

Tras tener en cuenta los datos disponibles, el PRAC concluyó que existe suficiente evidencia que apoya la relación causal entre amiodarona y SIADH independientemente de cuál sea la formulación administrada.

Se informará a los profesionales sanitarios y a los pacientes sobre esta reacción adversa actualizando las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con amiodarona de administración intravenosa.

## **6.7.- Aripiprazol: Hiperprolactinemia**

Aripiprazol es un antipsicótico empleado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y niños de más de 15 años y para tratar episodios maníacos en pacientes mayores de 13 años con trastorno bipolar.

La prolactina es una hormona peptídica producida por la glándula pituitaria anterior asociada a la lactancia y el embarazo. Los niveles altos de prolactina por encima de 200ng/ml sugieren adenoma de la pituitaria productor de prolactina. Cuando los niveles son altos pero no alcanzan los 200ng/ml están asociados a embarazo y lactancia, a la toma de determinados medicamentos, o a determinadas patologías.

La Agencia Europea de Medicamentos generó una señal de seguridad a raíz de la notificación de varios casos de hiperprolactinemia asociados a la administración de aripiprazol.

El PRAC llevó a cabo una evaluación de la posible relación entre los niveles elevados de prolactina y el uso de aripiprazol. Tras revisar los casos procedentes de notificación espontánea, así como los datos procedentes de los ensayos clínicos y de la literatura científica, ha acordado que se incluya el riesgo de hiperprolactinemia en la ficha técnica y en el prospecto de todos los medicamentos que contengan aripiprazol.

## NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE RAM MEDIANTE TARJETA AMARILLA

### ¿QUÉ NOTIFICAR?

1. Cualquier sospecha de reacción adversa de los medicamentos de nueva comercialización (menos de 5 años en el mercado).
2. Del resto de medicamentos, interesa especialmente:
  - las reacciones no descritas previamente en su ficha técnica
  - las reacciones graves, es decir, aquellas que hayan provocado fallecimientos, ingresos hospitalarios o incapacidades de cualquier tipo
  - las acontecidas en los grupos de población más vulnerables: niños, ancianos, embarazadas
  - las provocadas por las vacunas
  - las derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de los medicamentos (incluyendo las causadas por uso fuera de las indicaciones aprobadas o por errores de medicación).

### ¿COMO NOTIFICAR?

- Directamente a su servicio de farmacia mediante la “tarjeta amarilla” de cumplimentación manual.
- De manera electrónica en [www.ceuta.es/sanidad](http://www.ceuta.es/sanidad) o en <https://www.notificaRam.es>

### ¿DONDE CONSEGUIR LA TARJETA AMARILLA?

- En el Servicio de Farmacia de la Consejería de Sanidad y Consumo
- En el Servicio de Farmacia de su ámbito profesional
- En los Colegios Oficiales de la rama sanitaria
- En [www.ceuta.es/sanidad](http://www.ceuta.es/sanidad)

**NOTIFIQUE TODAS LAS RAM DE MEDICAMENTOS CON ESTE PICTOGRAMA (▼) DELANTE DEL NOMBRE**

- Todas las Notas informativas sobre seguridad en medicamentos están disponibles en <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm>  
Los informes mensuales de medicamentos de la AEMPS y las fichas técnicas están en:  
<http://www.aemps.gob.es>
- Las cartas de los TAC pueden ser consultadas en:  
[http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas\\_segProfSani.htm](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm)



Ciudad Autónoma de Ceuta  
Consejería de Sanidad y Consumo



Sistema Español de Farmacovigilancia

**Consejo de Redacción:** Mauricio Vázquez Cantero; Ana Isabel Rivas Pérez  
**Tfno:** 856200680; **Fax:** 856200723  
**E-mail:** [boletin@ceuta.es](mailto:boletin@ceuta.es) **Web:** [www.ceuta.es/sanidad](http://www.ceuta.es/sanidad)

**Edita:** Consejería de Sanidad y Consumo  
**I.S.S.N:** 1988-8880. **Depósito Legal:** CE.95-2007