

## Índice

1. Vacuna de meningitis B: Notificaciones espontáneas al SEFV-H
2. Diarrea crónica por medicamentos: Colitis no infecciosa y síndromes de mala absorción
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

## ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es/Ti poNoti.aspx?com=13>

# 25

 AÑOS

1992-2017

## Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>  
o en  
<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

## Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo, Amparo Gil López-Oliva,  
Carmen Ibáñez Ruiz

## Vacuna de meningitis B: Notificaciones espontáneas al SEFV-H

1

▼Bexsero® es la primera vacuna comercializada frente a meningococo del grupo B, autorizada en la Unión Europea en enero de 2013. En España inicialmente fue clasificada como medicamento de Uso Hospitalario por sus "características farmacológicas y por su novedad", hasta 2015 en que su clasificación se modificó a medicamento de prescripción médica no restringida, tras el análisis de los datos de calidad y seguridad presentados por el titular de la autorización de comercialización tras la distribución de más de 1.200.000 dosis de la vacuna en todo el mundo<sup>1</sup>. Por tanto, la vacuna está disponible en farmacias desde el 1 de octubre de 2015 para su dispensación con receta médica<sup>2</sup>.

Está indicada para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B<sup>3</sup>.

Se trata de una vacuna inyectable que se administra por vía intramuscular profunda, preferiblemente en la zona anterolateral del muslo en lactantes o en la zona del músculo deltoides del brazo en sujetos mayores. Deben utilizarse zonas de inyección distintas si se administra más de una vacuna a la vez<sup>3</sup>.

La pauta de inmunización primaria consta de 3 dosis en lactantes de 2 a 5 meses, y de 2 dosis a partir de esa edad. Está indicada una dosis de recuerdo en los niños que recibieron la inmunización primaria antes de los 24 meses<sup>3</sup>.

La vacuna en el momento actual no está incluida en el calendario sistemático de vacunaciones, se recomienda la vacunación a determinados grupos de población con

mayor riesgo de sufrir la enfermedad ante la infección y como medida de intervención ante la aparición de casos y brotes de enfermedad en la población. Se consideran con alto riesgo de padecer enfermedad meningocócica invasiva las personas con deficiencia de properdina o de factores terminales del complemento (incluyendo tratamiento con eculizumab), con asplenia o disfunción esplénica grave (anemia de células falciformes) o con resección quirúrgica programada, las que han sufrido más de un episodio de enfermedad meningocócica invasiva y el personal de laboratorio que trabaje con muestras que puedan contener *N. meningitidis*<sup>2,4,5</sup>.

Según la ficha técnica, se puede administrar de manera simultánea con vacunas monovalentes o combinadas de difteria, tétanos, tos ferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo B, poliomielitis inactivada, hepatitis B, conjugado neumocócico heptavalente, sarampión, paperas, rubeola, varicela y vacuna frente al meningococo del grupo C conjugada con CRM. No se ha estudiado la administración simultánea con otras vacunas. Sin embargo, se recomienda la vacunación por separado siempre que sea posible, puesto que existe un incremento en el riesgo de aparición de fiebre, dolor a la presión en el lugar de inyección, cambio en los hábitos alimentarios e irritabilidad cuando ▼Bexsero® se administra conjuntamente con las vacunas antes mencionadas. Se recoge que el uso profiláctico de paracetamol reduce la incidencia y la gravedad de la fiebre sin afectar a la inmunogenicidad de ▼Bexsero® o de las vacunas habituales. No se ha

estudiado el efecto de otros antipiréticos en la respuesta inmune<sup>3</sup>.

La seguridad de ▼Bexsero® se evaluó en 14 estudios (10 de ellos ensayos clínicos controlados aleatorizados) con 8.776 sujetos a partir de 2 meses de edad que recibieron al menos una dosis de ▼Bexsero®. El 67% eran menores de 2 años de edad, el 3% niños de 2 a 10 años de edad y el 30% adolescentes y adultos. En los ensayos clínicos las reacciones adversas más frecuentemente observadas en menores de 2 años fueron dolor agudo a la presión y eritema en el lugar de inyección, fiebre (en un 69-79% cuando se coadministraba con vacunas habituales) e irritabilidad. En adolescentes y adultos, las reacciones más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos fueron dolor en el lugar de inyección, malestar general y cefalea<sup>3</sup>.

**NOTIFICACIONES EN FEDRA**

En la base de datos nacional de

sospechas de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA) hasta el 20/09/2017 hay 744 notificaciones espontáneas en las que ▼Bexsero® figura como medicamento sospechoso de haber producido la reacción adversa que se comunica, de ellas 73 (9,8%) proceden de la Comunidad de Madrid.

Por grupos de edad, 207 (28%) corresponden a lactantes < 2 años, 425 (57%) a niños de 2-11 años, 53 (7%) a adolescentes de 12-17 años, 51 (7%) a adultos, 4 a ancianos y en 4 la edad es desconocida. Las notificaciones tienen una distribución por sexos muy parecida, el 50% eran mujeres (373) y el 49% hombres (367), solo en 4 casos no consta el sexo.

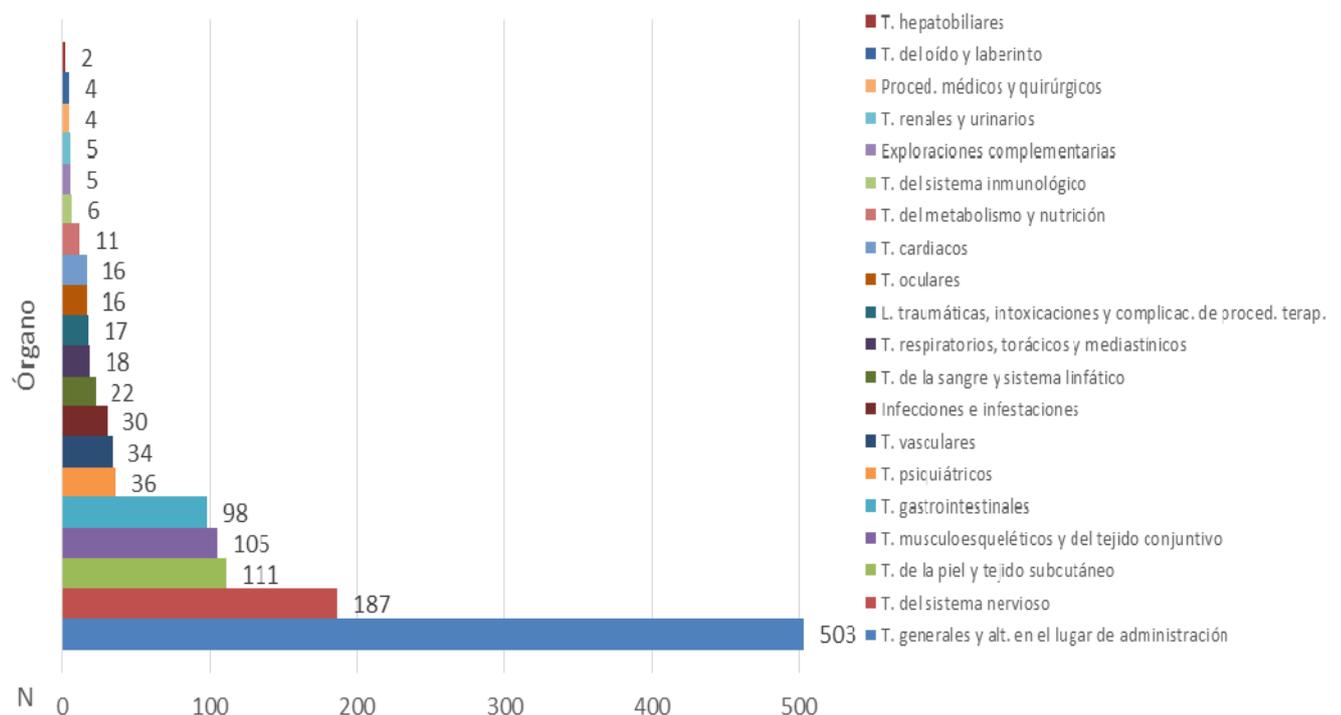
De las 744 notificaciones, se consideraron graves 268 (36%): por necesitar ingreso hospitalario 88 (33%), por suponer un peligro vital 6, por producir incapacidad 1, por causar la muerte 1 y por considerarse médicamente relevantes 196 (73%); el 9% de las notificacio-

nes graves tenían más de un criterio de gravedad.

En las 744 notificaciones se comunican 1.711 reacciones adversas, siendo las más frecuentemente notificadas las que corresponden al órgano de Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, seguidas por los Trastornos del sistema nervioso, los de la piel y tejido subcutáneo, los musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo y los gastrointestinales. La distribución por órganos puede verse en la figura 1.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, agrupadas por términos de alto nivel (HLT) se recogen en la Tabla 1 y corresponden a trastornos febriles, diversas alteraciones locales en la zona de vacunación, náuseas y vómitos, cefaleas, alteraciones del nivel de conciencia (la mayor parte síncope y somnolencia), erupciones y urticarias, crisis y trastornos convulsivos (desde convulsiones febriles a crisis

**Figura 1. Distribución de las reacciones adversas por SOC (System Organ Class) en las notificaciones espontánea con Bexsero® en FEDRA**



**Tabla 1. Reacciones adversas más frecuentemente notificadas con Bexsero® agrupadas por términos de alto nivel (HLT)**

Reacciones adversas (HLT)	N
Trastornos febriles	268
Reacciones en la zona de vacunación	242
Síntomas de náuseas y vómitos	61
Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	60
Cefaleas NCOC	42
Erupciones, sarpullidos y exantemas NCOC	40
Crisis y trastornos convulsivos NCOC	39
Signos y síntomas neurológicos NCOC	38
Reacciones en la zona de inyección	38
Dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conectivo	33
Trastornos asténicos	33
Dolores musculares	32
Urticarias	29
Síntomas y signos generales NCOC	29
Alteraciones de la marcha	25

NCOC: No clasificado Otros conceptos.

tónico-clónicas), otros síntomas neurológicos (principalmente mareos), molestias musculoesqueléticas diversas y alteraciones de la marcha, la mayor parte recogidas en la ficha técnica del medicamento.

Existe un elevado número de notificaciones en los que se ve afectada la movilidad del miembro en el que se administra la vacuna, con 24 casos en los que el término preferente es alteración de la marcha, 9 de afectación del movimiento en la zona de vacunación, 5 de disminución de la movilidad, 4 de inmovilización de un miembro, 3 de limitación de la movilidad de la articulación, 3 de contractura de extremidad y 2 de motilidad disminuida en el miembro inyectado. En total hay 50 casos que contienen alguno de estos términos, en 12 de ellos se asocia el término dolor en la zona de vacunación, en 3 dolor en la zona de inyección, en 4 artralgia, en 3 sinovitis, en 1 dolor a la palpación y en 1 dolor de articulación en la zona de vacunación. En 34 de estos 50 casos (68%) la afectación de la movilidad figura como recuperada, en 8 (16%) estaba en recuperación

cuando se notificó y en 8 (16%) la evolución es desconocida. En los 29 casos en los que figura la duración del cuadro, la mediana fue de 5 días con un intervalo entre 2 y 14 días. Aunque en la ficha técnica figura entre las reacciones adversas descritas en niños hasta los 10 años el "dolor agudo a la presión en el lugar de inyección (incluyendo dolor intenso en el lugar de la inyección definido como llanto cuando se mueve la extremidad en la que se administró la inyección)" y la artralgia a cualquier edad, no parece que estén bien recogidos este tipo de cuadros, generalmente autolimitados, en los que el dolor en la zona de vacunación, o la inflamación o dolor en las articulaciones próximas, llega a limitar su movilización, produciendo impotencia funcional y dificultando la marcha en el caso de administración en el muslo.

También cabe destacar la notificación de 7 casos de Enfermedad de Kawasaki y de 7 episodios de hipotonía e hiporrespuesta, reacciones que sí están recogidas en ficha técnica.

Por tratarse de una vacuna nueva, recientemente

comercializada, calificada como medicamento sujeto a seguimiento adicional y que además en el momento actual no está incluida dentro del calendario de vacunaciones sistemáticas, es de máximo interés notificar al Centro de Farmacovigilancia cualquier sospecha de reacción adversa con ▼Bexsero®, sin olvidar recoger el lugar de administración, si se han administrado simultáneamente otras vacunas, y el lote de todas ellas.

## Bibliografía

1. Modificación de las condiciones de prescripción y dispensación de la vacuna Bexsero: Eliminación de la clasificación como de uso hospitalario. Nota Informativa Referencia: MUH, 23/2015. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/vacunado/2015/NI-MUH\\_23-2015-vacuna-bexsero.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/vacunado/2015/NI-MUH_23-2015-vacuna-bexsero.htm)
2. Información sobre la vacuna frente al meningococo serogrupo B. Dirección General de Salud Pública de la Comunidad de Madrid. 2 de noviembre de 2015. Disponible en: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DInformaci%C3%B3n+sobre+vacuna+frente+a+meningococo+B+\\_Bexsero\\_1.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352895998449&ssbinary=true](http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DInformaci%C3%B3n+sobre+vacuna+frente+a+meningococo+B+_Bexsero_1.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352895998449&ssbinary=true)
3. Ficha Técnica de Bexsero®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>  
Consultado el 28 de septiembre de 2017.
4. Grupo de Trabajo de «uso de 4CMenB en situaciones especiales». Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2015. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunacion/es/docs/MenB\\_situacEspeciales.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunacion/es/docs/MenB_situacEspeciales.pdf)
5. Grupo de Trabajo de «uso de 4CMenB en situaciones especiales». Adenda. Modificación en "Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B". Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2015. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunacion/es/docs/Adenda\\_MenB\\_situacEspeciales.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunacion/es/docs/Adenda_MenB_situacEspeciales.pdf)

## Diarrea crónica por medicamentos: Colitis no infecciosa y síndromes de mala absorción

La diarrea crónica se define como un cuadro clínico de más de 4 semanas de duración y se estima que afecta a cerca del 5% de la población, siendo más frecuente en mayores de 60 años<sup>1</sup>.

Los mecanismos por los que los medicamentos pueden producir diarrea crónica son indistinguibles de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la diarrea crónica de causa no medicamentosa. Algunos medicamentos pueden producir diarrea crónica por más de un mecanismo de acción. En algunas revisiones y guías recientes del diagnóstico de la diarrea crónica se recogen tablas con los medicamentos más frecuentemente implicados en la aparición de diarrea crónica, clasificados por grupos farmacológicos, en este artículo vamos a revisar los mecanismos por los que los medicamentos pueden producir diarrea crónica y los medicamentos con los que más frecuentemente se notifican cuadros de diarrea crónica al Sistema Español de Farmacovigilancia.

En la tabla 1 se recogen los medicamentos que han sido asociados en la literatura a cuadros de diarrea crónica, clasificados por el mecanismo de producción de la diarrea crónica<sup>2</sup>.

### NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS AL SEFV-H

No existe en el diccionario MedDRA ningún término que agrupe las diarreas crónicas y las diferencie de las agudas y además es posible que no se haya notificado la sintomatología sino el cuadro clínico, por lo que se han revisado las notificaciones espontáneas de diarrea no infecciosa grave y las notificaciones de colitis no infecciosa (HLT de MedDRA) y de síndrome de mala absorción (HLT de MedDRA). Aunque no se puede distinguir si son diarreas agudas o crónicas

### Diarrea grave

Hasta el 31/03/2017 al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos humanos se han notificado 12.321 cuadros de diarrea no infecciosa (término de alto nivel (HLT) del diccionario MedDRA), es el 5% de todas las notificaciones

**Tabla 1.-Medicamentos con los que se describe diarrea crónica en la literatura biomédica.**

Mecanismo	
Osmótico	Edulcorantes: manitol, sorbitol Inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarbose, miglitol) Ampicilina, clindamicina Nutrición enteral Antiácidos y laxantes con magnesio Fosfatos IECAs, propranolol, metildopa, procainamida, quinidina
Secretor	AINEs Metformina Simvastatina Levodopa Teofilina Ticlopidina Misoprostol Quinidina y digoxina Amoxicilina-ácido clavulánico Calcitonina Carbamazepina Inhibidores de la colinesterasa: galantamina, donepezilo, rivastigmina, neostigmina, piridostigmina Idarubicina, epirubicina, docetaxel, flucitosina Colchicina Flavonoides
Motilidad	Cisaprida, metoclopramida Macrólidos (eritromicina) Ticlopidina Colchicina Irinotecan Hormonas tiroideas Anticolinérgicos
Inflamación	Antibióticos (clindamicina, amoxicilina, ampicilina, cefalosporinas) Carbamazepina AINEs Quimioterápicos (5-fluorouracilo, metotrexato, irinotecan, cisplatino, doxorubicina) Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (simvastatina, lovastatina, pravastatina) ISRS (paroxetina, sertralina) Olmesartan Anticonceptivos orales Flutamida IBPs (pantoprazol, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol) Etanercept Rituximab Isotretinoína Ipilimumab Micofenolato mofetilo Mercaptopurina Inhibidores de la tirosin quinasa (dasatinib, imatinib) Laxantes

IECAs: Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina. AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos. ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. IBPs: Inhibidores de la bomba de protones.

espontáneas recibidas en ese periodo. Tenían criterios de gravedad 2.023. Por orden de frecuencia, los medicamentos con los que más cuadros de diarrea no infecciosa grave se notifican son, levofloxacino 129, capecitabina 73, fluorouracilo 62, rotavi-

rus humano 61, amoxicilina 61, irinotecan 54, clavulánico 49, metformina 45, oxaliplatino 44, ciprofloxacino 42, olmesartan 41 y roflumilast 36. Pero si en vez de por el número de notificaciones los ordenamos por la proporción con la que se notifica diarrea respecto al resto de sus notificacio-

nes, los medicamentos con mayor proporción de notificación de diarrea grave son lapatinib 17 casos, afatinib 9, colchicina 34, rotavirus humano 61, irinotecan 54, miglustat 7, roflumilast 36, raltitrexed 12, capecitabina 73, ruscus aculeatus 3, olmesartan 41, fluorouracilo 62 y tegafur 10.

### Colitis no infecciosa y síndrome de mala absorción

Se han recibido 607 notificaciones espontáneas, 202 en ancianos, 290 en adultos, 11 en adolescentes, 16 en niños y 15 en lactantes. Son mujeres 295, varones 271 y en 41 no se notificó el sexo del paciente.

En la tabla 2 se recogen los medicamentos con los que más frecuentemente se notifican colitis no infecciosa (HLT) y síndrome de mala absorción (HLT) de forma espontánea al SEFV-H, por subgrupo químico (nivel 4 de la ATC) y por principio activo.

Los subgrupos terapéuticos (nivel 2 de la ATC) con los que más frecuentemente se notifican colitis o síndrome de mala absorción son inmunosupresores 120, antihipertensivos con acción sobre el sistema renina angiotensina 117, antineoplásicos 102, antibacterianos de uso sistémico 75, antiinflamatorios y antirreumáticos 35, diuréticos 29 y bloqueantes de los canales de calcio 21.

El medicamento con el que más notificaciones espontáneas de mala absorción y colitis no infecciosa se han recibido es olmesartan, de los 109 casos recibidos en 51 consta la latencia de aparición del cuadro, que tiene un rango de 30 días a 14 años con una mediana de 2 años. La mayoría se han notificado a partir del año 2013, 67 casos proceden de casos o series de casos publicados en revistas biomédicas. Es el único ARA-2 con el que se notifican este tipo de cuadros en FEDRA.

Actualmente la enteropatía tipo esprúe está ya incorporada a la ficha técnica de los medicamentos que contienen olmesartan en los siguientes términos: *Con una frecuencia muy rara (<1/10.000), se han notificado casos de diarrea*

**Tabla 2. Notificaciones espontáneas de colitis no infecciosa y síndrome de mala absorción**

Medicamento	Nº de notificaciones
<i>Antagonistas de angiotensina 2</i>	109
OLMESARTAN	109
<i>Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa</i>	80
INFLIXIMAB	37
ADALIMUMAB	32
ETANERCEPT	15
GOLIMUMAB	4
<i>Anticuerpos monoclonales (antineoplásicos)</i>	36
IPILIMUMAB	23
NIVOLUMAB	5
RITUXIMAB	4
TRASTUZUMAB, PERTUZUMAB, PEMBROLIZUMAB	5
<i>Penicilinas de amplio espectro</i>	30
AMOXICILINA	30
<i>Tiazidas (diuréticos)</i>	25
HIDROCLOROTIAZIDA	25
<i>Inhibidores de Betalactamasa</i>	24
CLAVULANICO ACIDO	23
<i>Derivados de dihidropiridinas (bloqueantes del calcio)</i>	21
AMLODIPINO	18
<i>Análogos de Pirimidinas (antineoplásicos)</i>	19
CAPECITABINA	6
CITARABINA	6
<i>Inmunosupresores selectivos</i>	18
LEFLUNOMIDA	6
MICOFENÓLICO, AC.	4
<i>Derivados del ácido propiónico (AINEs)</i>	17
IBUPROFENO	9
NAPROXENO	5
<i>Inhibidores de la interleucina (inmunosupresores)</i>	16
SECUKINUMAB	7
USTEKINUMAB	4
TOCILIZUMAB	4
<i>Otros inmunosupresores</i>	15
AZATIOPRINA	13
<i>Inhibidores directos de la proteinquinasa (antineoplásicos)</i>	15
DASATINIB	11
<i>Fluorquinolonas (antiinfecciosos sistémicos)</i>	15
CIPROFLOXACINO	6
LEVOFLOXACINO	4
<i>Análogos ácido fólico (antineoplásicos)</i>	13
METOTREXATO	13
<i>Glucocorticoides</i>	12
PREDNISONA	7
<i>Taxanos (antineoplásicos)</i>	11
DOCETAXEL	10
<i>Análogo de mostazas nitrogenada</i>	11
CICLOFOSFAMIDA	8
<i>Retinoides de uso sistémico</i>	10
ISOTRETINOINA	10
<i>Interferones inmunoestimulantes</i>	10
INTERFERON BETA 1ª	4
<i>Medicamentos de otros subgrupos</i>	
TERIPARATIDA	8
ROTAVIRUS HUMANO	8
TACROLIMUS	6
ENALAPRIL	6
CEFUROXIMA	5
VINCRISTINA	5

*crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas. La tasa anual de incidencia estimada en el área de Tarrasa es de 0 a 22 casos por 10.000 personas expuestas<sup>3</sup>. Los datos sugieren que en la enteropatía por olmesartán hay una alteración de la inmunidad celular y que podría haber factores predisponentes<sup>3,4</sup>.*

El siguiente subgrupo químico con el que se notifican casos de colitis y de mala absorción son los medicamentos inhibidores del factor de necrosis tisular. La deficiencia relativa de factor de necrosis tisular

puede desencadenar procesos autoinmunes. En los casos de colitis no infecciosa o mala absorción notificados con infliximab, en 6 la indicación no era enfermedad inflamatoria intestinal, en el resto esa era la indicación. En el caso de adalimumab en 18 casos la indicación era enfermedad inflamatoria intestinal y no lo era en ninguno de los casos notificados con etanercept.

Las colitis no infecciosas por antineoplásicos anticuerpos monoclonales son de mecanismo inmunológico, están recogidas en las fichas técnicas de estos medicamentos, pueden poner en peligro la vida del paciente, requieren dosis altas de corticoides y al igual que en la enteropatía por olmesartán puede estar afectado también el estómago o el intestino delgado, además del colon. Es la reacción adversa responsable de la mayor proporción de mortalidad por el tratamiento<sup>5</sup>. Estos medicamentos se han autorizado con información adicional de seguridad destinada a los médicos que los prescriben y a los pacientes que los van a utilizar, para minimizar en la medida de lo posible estos efectos adversos<sup>6</sup>

## Bibliografía

1. Fernández-Bañares, F et al. Diarrea crónica: definición, clasificación y diagnóstico. *Gastroenterol Hepatol*. 2016; 39(8):535-559
2. Philip N.A. et al. Spectrum of drug-induced chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2017; 21(2):111-117
3. Esteve M et al., Potential coeliac disease markers and autoimmunity in olmesartan induced enteropathy: A population-based study. *Digestive and Liver Disease* 2016; 48: 154–161
4. Marietta EV et al. Immunopathogenesis of Olmesartan-Associated Enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42(0): 1303–1314
5. Zhang S et al. Risk of treatment-related mortality in cancer patients treated with ipilimumab: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017;83:71-79
6. YERVOY Material para profesionales sanitarios. Información de Seguridad en <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=verAnexo&CDolId=650> (consultado el 29/9/2017)

# 3

## Noticias sobre seguridad de medicamentos

### ▼ Upravi (selexipag): **contraindicado el uso concomitante con inhibidores potentes de citocromo P450 2C8 (p.ej. gemfibrozilo)**

Upravi está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos en clase funcional (CF) II-III de la OMS. En un reciente estudio farmacocinético se analizó la interacción de selexipag con inhibidores potentes del CYP2C8 (gemfibrozilo), observándose que la exposición de selexipag y de su metabolito activo aumentaron 2 y 11 veces respectivamente, comparado con la administración de selexipag sin gemfibrozilo. Esta interacción farmacológica, tuvo como resultado un incremento de la aparición de reacciones adversas

notificadas (20/20 [100% de los sujetos]) frente a las notificadas tras la administración únicamente de selexipag (15/20 [75.0% de los sujetos]).

En base a ello se ha contraindicado el uso concomitante de selexipag e inhibidores potentes del CYP2C8 (p.ej., gemfibrozilo), y se ha recomendado un ajuste de dosis y evaluación del tratamiento si se administra junto con un inhibidor moderado del CYP2C8

### **Metilprednisolona inyectable con lactosa de origen bovino como excipiente (Solu-Moderin 40 mg): no administrar a pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca.**

El Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC) ha

finalizado la revisión sobre el uso de medicamentos de administración parenteral con metilprednisolona, que contienen lactosa de origen bovino como excipiente, para el tratamiento de procesos alérgicos agudos.

La evaluación se inició tras haberse notificado 35 casos de reacciones alérgicas (la mayor parte de ellas graves) en pacientes a los que se les había administrado por vía parenteral, intramuscular o intravenosa, preparados de metilprednisolona con lactosa bovina como excipiente, para el tratamiento de cuadros alérgicos agudos.

Se concluyó que las reacciones alérgicas se producían debido a la potencial presencia de trazas de proteínas de la leche de vaca

en la lactosa de origen bovino que se utiliza como excipiente, siendo difícil determinar si los síntomas que el paciente está sufriendo se deben a una nueva reacción alérgica causada por la metilprednisolona que contiene lactosa de origen bovino o a un empeoramiento de la condición alérgica original que condujo a su administración. Esta circunstancia podría incluso conducir a que se administren dosis adicionales de metilprednisolona con lactosa, lo cual empeoraría aún más el estado clínico del paciente.

En base a ello, la AEMPS ha recomendado:

- Para evitar que puedan producirse reacciones adversas graves en pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca que son tratados con Solu-Moderín 40 mg (metilprednisolona parenteral formulada con lactosa bovina como excipiente), se va a proceder a su reformulación, eliminando de su composición el citado excipiente.
- Mientras no se disponga de las nuevas formulaciones, este medicamento no debe administrarse en pacientes con antecedentes de alergia a las proteínas de la leche de vaca.
- Si, tras administrarse Solu-Moderín 40 mg, el paciente experimenta un empeoramiento de los síntomas o aparecen nuevos síntomas alérgicos deberá suspenderse inmediatamente su administración.

#### **Agentes de contraste con gadolinio y riesgo de formación de depósitos cerebrales: actualización de la información**

Como continuación de la nota informativa MUH (FV), 2/2017, la AEMPS informó sobre la actualización de las recomendaciones tras la reexaminación de la información sobre este asunto llevada a cabo

por el PRAC.

En dicha nota se indicaba que la administración de agentes de contraste con gadolinio puede provocar la formación de depósitos cerebrales de gadolinio. Se determinó que el beneficio de la administración intravenosa de los siguientes agentes de contraste lineales no supera a sus riesgos: ácido gadobénico, gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida y recomendó su suspensión de comercialización. El balance beneficio-riesgo se consideró favorable para gadobutrol, ácido gadotérico y gadoteridol. Para el ácido gadoxético y el ácido gadopentético de administración intraarticular se recomendó utilizar la menor dosis posible y sólo en caso que otras pruebas diagnósticas no se consideren adecuadas.

Tras el reexamen de los datos disponibles, se ha considerado, que tanto el ácido gadobénico (Multihance) como el ácido gadoxético (Primovist), tienen utilidad específica para la visualización de imágenes hepáticas. Por lo tanto, el PRAC ha recomendado en julio de 2017 que el ácido gadobénico (Multihance) se mantenga autorizado exclusivamente para la visualización de imágenes hepáticas.

#### **▼ Monoferro (hierro-isomaltósido): no iniciar nuevos tratamientos debido al riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad**

La administración de medicamentos con hierro para administración intravenosa puede asociarse a la aparición de reacciones de hipersensibilidad.

Recientemente el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) ha identificado 108 casos notificados de reacciones anafilácticas graves

o de situaciones clínicas graves relacionadas con anafilaxia/shock anafiláctico, asociados a la administración de alguno de los preparados de hierro intravenoso. De esas 108 notificaciones, 44 notificaciones de sospechas de reacciones graves de hipersensibilidad estaban asociadas a la administración de hierro-isomaltósido (Monoferro).

Actualmente se están analizando pormenorizadamente todos los datos disponibles, y como medida de precaución la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que no inicien ningún nuevo tratamiento con hierro-isomaltósido (Monoferro).

#### **Ibrutinib (▼ Imbruvica): riesgo de reactivación de hepatitis B**

Una revisión de datos procedentes de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización del medicamento ha identificado casos de reactivación del VHB en pacientes tratados con ibrutinib.

En los casos analizados el tiempo transcurrido hasta el inicio de la reactivación de la hepatitis B fue variable, ibrutinib fue discontinuado o interrumpido en la mayoría de las ocasiones y de manera general, los pacientes fueron tratados frente al VHB de acuerdo con los protocolos de tratamiento/actuación locales, y como resultado de ello, se produjo una reducción de la carga viral del VHB. Algunos de los pacientes presentaban una historia documentada de hepatitis B y en otros casos, el estado de la serología basal para este virus no fue notificado.

En base a ello, se recomienda la realización de pruebas serológicas para el VHB a todos los pacientes candidatos a recibir tratamiento con Imbruvica y en aquellos pacientes con serología positiva para VHB la monitorización y el tratamiento de acuerdo a los protocolos establecidos con el fin de tratar de prevenir la reactivación del VHB.

#### **Las notas informativas completas están disponibles en:**

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm> y en

<http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/home.htm>

[http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas\\_segProfSani.htm](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm)

#### **Puede suscribirse a la información de seguridad en:**

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/> o en <https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

# RAM

## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### Reacciones que deben ser notificadas

- **Medicamentos sujetos a seguimiento adicional, identificados con el triángulo negro, todas las reacciones adversas.**
- **Para todos los medicamentos**
  - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, hospitalización o prolongación de ésta, y cualquier otra reacción médicamente importante.
  - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
  - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.



BOLETÍN INFORMATIVO  
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA  
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

Dirigir la correspondencia a  
**Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid**  
**Área de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios**  
**Sudir. Gral. de Inspección y Ordenación Farmacéutica**  
**Dir. Gral. de Inspección y Ordenación**  
C/ Espronceda, 24 – 4ª Planta – 28003 MADRID – Tfno. 91 370 2809/17 – Fax 91 335 2560  
Correo Electrónico: [cfv.cm@salud.madrid.org](mailto:cfv.cm@salud.madrid.org)  
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>  
Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7812 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)  
Dep Legal M-17811-1993

**Suscripción gratuita en:**

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en:

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Notificación electrónica en <https://www.notificaram.es/TipoNoti.aspx?com=13>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.



Comunidad  
de Madrid