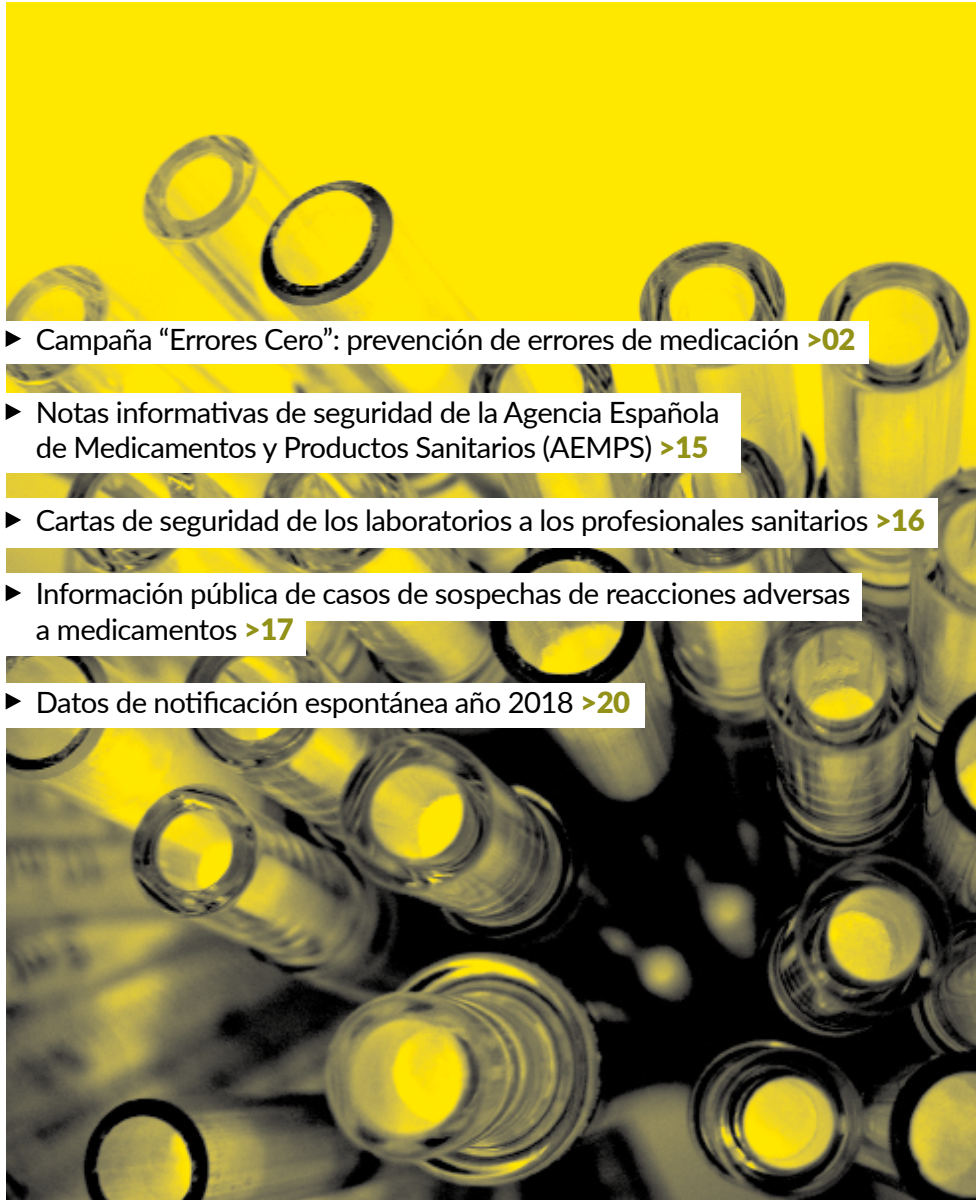


- 
- The background of the page is a high-angle, close-up photograph of numerous glass test tubes. The tubes are arranged in a dense, overlapping pattern, with some in sharp focus and others blurred in the background. The lighting is dramatic, with strong highlights and deep shadows, creating a sense of depth and texture. The overall color palette is dominated by the clear glass and the dark shadows, with a slight yellowish tint from the page's background.
- ▶ Campaña “Errores Cero”: prevención de errores de medicación >02
  - ▶ Notas informativas de seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) >15
  - ▶ Cartas de seguridad de los laboratorios a los profesionales sanitarios >16
  - ▶ Información pública de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos >17
  - ▶ Datos de notificación espontánea año 2018 >20

# CAMPAÑA “ERRORES CERO”: PREVENCIÓN DE ERRORES DE MEDICACIÓN

El Departamento de Salud del Gobierno de Navarra y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra emprendieron en junio de 2018, una campaña colaborativa de información para prevenir errores de medicación.

La campaña ‘Errores Cero’ nace con el fin de disminuir los errores de medicación y, en definitiva, mejorar la seguridad de cada paciente, un objetivo prioritario tanto para el Centro de Farmacovigilancia del Gobierno de Navarra como para el Colegio Oficial de Farmacéuticos.

La iniciativa se enmarca en la Estrategia de Seguridad del sistema sanitario navarro, una de las líneas prioritarias del Plan de Salud Navarra 2014-2020, cuyo objetivo es disminuir los errores de medicación, entendiéndose como errores aquellos fallos no intencionados que se producen en el proceso de prescripción, dispensación o administración de los medicamentos.

En este marco, la farmacia comunitaria es el último punto de contacto de pacientes con el sistema sanitario, lo cual le otorga un papel clave a la hora de reforzar algunas de las medidas de prevención de riesgos que es necesario que se conozcan. Entre dichas estrategias, una de las más importantes es la de proporcionar al paciente una información oral y escrita clara y precisa sobre el correcto uso de los medicamentos.

La campaña “Errores Cero” pretende consolidarse como una colaboración continuada entre el Departamento de Salud y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra. Se priorizarán anualmente uno o varios medicamentos de alto riesgo y se elaborará material informativo destinado a profesionales de farmacia y a la ciudadanía, con el fin de contribuir a una mejor comprensión de las condiciones de uso, y en definitiva, a evitar errores de medicación y mejorar la seguridad de cada paciente.



## MEDICAMENTOS SELECCIONADOS PARA LA CAMPAÑA EN 2018

### Metotrexato oral: reacciones adversas graves derivadas de su sobredosificación

El primer medicamento elegido para comenzar la campaña ha sido metotrexato. El objetivo de esta primera actuación es la prevención de errores asociados a metotrexato oral, ocasionados por la administración diaria de este medicamento, en lugar de semanal.

Se trata de un medicamento que además de ser utilizado como antineoplásico, se emplea como inmunomodulador en el control de enfermedades reumáticas (artritis crónica juvenil, artritis reumatoide) y la psoriasis en sus distintas manifestaciones (tanto dermatológicas como la artritis psoriásica, sobre todo). La pauta de administración de metotrexato por vía oral para estas indicaciones (enfermedades reumáticas y psoriasis) es semanal.

Metotrexato es un “medicamento de alto riesgo” y, como tal, presenta una probabilidad elevada de causar daños graves o incluso mortales, cuando se produce un error en el curso de su utilización.

Probablemente una de las causas por las que se producen errores de medicación con metotrexato es el hecho de que la dosificación semanal es una posología inusual. Son muy pocos los medicamentos que se prescriben semanalmente y por ello es especialmente importante que en el momento de prescribirlos el profesional sanitario proporcione información sobre su uso correcto y confirme que el paciente ha comprendido la pauta.

Para minimizar los errores de sobredosificación con metotrexato, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido tres notas informativas de seguridad en los últimos años [MUH \(FV\) 7/2016](#), [MUH \(FV\) 11/2011](#), [MUH \(FV\) 2004/04](#).

A pesar de ello, se han seguido notificando al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano casos de reacciones adversas graves asociadas a la administración diaria de metotrexato oral, en vez de semanal.

Para prevenir estos errores de medicación con metotrexato oral, en Navarra se han establecido unas actividades de minimización de riesgo que deben ser compartidas por todos los profesionales de salud implicados en la cadena de utilización de este medicamento. Es en este marco donde se encuadra la campaña emprendida en las farmacias navarras que, en el ejercicio de una atención



farmacéutica de calidad, informan de modo oral y escrito a los pacientes, confirmando después la comprensión de la información recibida.

Para esta primera actuación se han elaborado diferentes materiales informativos. Entre ellos, una hoja de información destinada al profesional de farmacia que incluye una lista de verificación o comprobación para facilitar la atención farmacéutica.

Se ha editado también una tarjeta para proporcionar información escrita al paciente sobre el uso correcto del metotrexato oral y que debe ser entregada junto con el medicamento en el momento de la dispensación. A través de esta tarjeta se le recuerda que el metotrexato oral para el tratamiento de la artritis reumatoide, de la psoriasis y del síndrome de Reiter es un medicamento de toma semanal, y se le informa que si toma metotrexato con mayor frecuencia o en dosis mayores a las indicadas puede sufrir reacciones adversas graves, e incluso mortales. Se le recomienda que elija un día de la semana para tomarlo, apunte el día elegido y apunte la dosis que tiene que tomar y el número de pastillas, en la propia tarjeta.

En el material escrito se incluye además un cuestionario con unas preguntas que el farmacéutico formulará al paciente, una vez que ha recibido la información, y que tiene la finalidad de confirmar que ha comprendido la pauta, la dosis que debe tomar y los efectos que se podrían derivar de un uso inadecuado del medicamento.

Con este material informativo se pretende mejorar la comprensión de las condiciones de uso de metotrexato, evitar los errores de medicación, en especial la sobredosificación y mejorar así la seguridad de cada paciente.



# Materiales informativos: metotrexato

## Tarjeta para pacientes

**METOTREXATO — SEMANAL**  
**INFORMACION PARA EL PACIENTE**

¿Por qué ha recibido esta tarjeta?  
 Es muy importante que tome sus medicamentos de forma segura  
 Si toma metotrexato con mayor frecuencia o en dosis mayores a las  
 indicadas puede sufrir reacciones adversas graves, incluso mortales



- Metotrexato es un medicamento eficaz y seguro si se toma correctamente
  - Debe tomarse una vez a la semana si tiene:
    - Artritis reumatoide
    - Psoriasis
    - Síndrome de Reiter
- Metotrexato puede ser peligroso
  - Si toma metotrexato más de una vez a la semana puede experimentar reacciones adversas graves, incluso mortales
- Metotrexato y embarazo
  - No tome metotrexato si desea quedarse embarazada
  - Consulte sus dudas con su profesional de salud



## Cuestionario

**METOTREXATO — SEMANAL**  
**FEEDBACK DEL PACIENTE**

Medicamento dispensado:  Metotrexato Wyeth  Metotrexato Cipla

¿Para qué problema de salud le han recetado este medicamento?  
 Artritis reumatoide  Leucemia  
 Psoriasis o artritis psoriásica  Linfoma  
 Espondiloartritis reactiva (síndrome de Reiter)  Otros (señalar)

¿Qué día de la semana ha elegido para tomarse el medicamento?  
 Lunes  Martes  Miércoles  Jueves  
 Viernes  Sábado  Domingo

¿Cuántos comprimidos tiene que tomarse ese día?  
 2  8  
 3  Otros (señalar)  
 4

¿Me puede decir dos efectos adversos que pueden aparecer si toma más cantidad de medicamento de la necesaria?  
 Dolor abdominal intenso, color amarillento piel y ojos  Muerte  
 Úlceras en la boca, fiebre, síntomas de infección  Otros  
 Dificultad para respirar, dolor torácico

Como farmacéutico/a considero que informar sobre la medicación es una responsabilidad importante, que contribuye a una mayor seguridad del paciente. ¿Está usted satisfecho con la información sobre Metotrexato que le hemos proporcionado?

**RESGUARDO DISPENSACIÓN METOTREXATO SEMANAL**  
 Recortar y enviar esta parte del documento a: XXXXXXXXXXXXXXX

Metotrexato Wyeth  Metotrexato Cipla

El paciente conoce la indicación del medicamento:  
 Sí  No

El paciente recuerda el día elegido para tomar el medicamento:  
 Sí  No

El paciente recuerda cuántos comprimidos debe tomar el día señalado:  
 Sí  No

El paciente es capaz de señalar dos efectos adversos:  
 Sí  No

El paciente se manifiesta satisfecho con la información recibida:  
 Sí  No

Lista de verificación

## METOTREXATO — SEMANAL

### CHECK-LIST PARA EL FARMACÉUTICO

**PACIENTE:** \_\_\_\_\_

<b>1</b>	<p>Verificar que la <b>nota</b> está dentro del rango establecido.</p> <p>Nota: _____</p>	<p>MTX a dosis bajas se prescribe en un rango usual de 7,5 a 25 mg semanales, <b>asociado con el ácido fólico</b>.</p>
<b>2</b>	<p>Comprobar si se han hecho cambios en la dosis reciente.</p> <p>Nota: _____</p>	<p>Si no se trata de un tratamiento de inicio, revisar en la historia de prescripciones electrónicas del paciente la existencia de prescripciones alternanciales más profundas con el paciente para prevenir posibles errores en el uso del medicamento.</p>
<b>3</b>	<p>Verificar si la pauta de <b>nota</b> es semanal.</p>	<p>LA prescripción de <b>metotrexato</b> <b>requiere un diagnóstico</b>.</p>
<b>4</b>	<p>Revisar si el paciente tiene alguna <b>contraindicación</b> para tomar metotrexato.</p> <p>Nota: _____</p>	<p>prescripción no adecuada con causa frecuente de toxicidad por <b>intoxicación del organismo</b>. Los errores de prescripción del especialista.</p> <p><b>No deben usarse en los siguientes casos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres embarazadas o en estado de lactancia.</li> <li>• Pacientes con insuficiencia renal grave (tratamiento de creatinina con nivel <math>\geq 3</math> mg/dl).</li> <li>• Pacientes con insuficiencia hepática si el valor de bilirrubina es mayor de 5 mg/dl (<math>\geq 5</math> <math>\mu</math>mol/l).</li> <li>• Pacientes con úlcera en la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida.</li> <li>• <b>Intoxicación crónica</b> con consumo de etilanol por consumo excesivo de alcohol.</li> </ul>
<b>5</b>	<p>Revisar si entre la medicación del paciente hay <b>medicamentos DTC</b> o de productos a base de plantas.</p> <p>Nota: _____</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los <b>ANILIN</b> suelen ser tóxicos en enfermedades reumáticas en presencia, pero requiere control en su uso ya que interfiere con la eliminación oral de MTX.</li> <li>• Medicamentos con <b>efecto antiácido</b> (antidotos como subóxido...)...</li> <li>• Los <b>OP</b> (opioide) pueden interferir en la eliminación de MTX, aumentando el riesgo de toxicidad por aumento de niveles plasmáticos.</li> <li>• <b>Lefunomida</b>, incrementa el riesgo de efectos adversos.</li> <li>• <b>Aspirina</b>, incrementa el riesgo de efectos adversos.</li> <li>• Algunos <b>diuréticos</b> pueden alterar la eliminación renal de MTX.</li> <li>• Si <b>insuficiencia hepática</b> disminuye el transporte biliar renal, por lo que el uso combinado de ambos debe ser estrechamente monitorizado.</li> <li>• El uso simultáneo de <b>anticoagulantes</b> puede aumentar los efectos tóxicos de metotrexato debido al efecto antiácido ácido.</li> </ul>
<b>6</b>	<p>Si se va a dispensar también <b>ácido fólico "de reserva"</b>, asegurarse de que el paciente diferencia claramente ambos fármacos, (al menos en función de los envases, si los comparados no resultan ser muy diferentes), su indicación y la pauta de administración.</p> <p>Nota: _____</p>	<p>Se han comunicado <b>errores por confusión de ambos medicamentos</b>. Sin embargo, de una prescripción semanal de 5 compr de MTX, con una de 4 compridos de ácido en una sola toma se prescriben de 5 mg es un error comunicado al DETH-V con daño para el paciente.</p>
<b>7</b>	<p>Preguntar por la realización de pruebas <b>de laboratorio</b>.</p> <p>Nota: _____</p>	<p><b>El paciente debe ser consciente de la necesidad de los siguientes controles</b> (control de hemograma, perfil hepático y creatinina).</p>
<b>8</b>	<p>Preguntar si después de la última dispensación se han manifestado <b>efectos adversos</b> que puedan requerir la detención o el ajuste antes de seguir tomando MTX.</p> <p>Nota: _____</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos <b>adversos de los órganos</b>, como aparición de úlceras orales, náuseas, vómitos, diarrea. Color de orina, hinchazón que no terminan de curar.</li> <li>• Si se han producido <b>RAR</b> notificar al Centro de Farmacovigilancia de Navarra: <a href="http://www.RAR.navarra.es">www.RAR.navarra.es</a></li> </ul>
<b>9</b>	<p>Indicar en que estado <b>algunos síntomas</b> que puedan determinar la necesidad de <b>nota</b>.</p> <p>Nota: _____</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tos seca</b>, diarrea que aparece de forma brusca o gradual, <b>fatiga</b>, <b>debilidad</b>, <b>palpaciones</b>, <b>insuficiencia renal</b>, <b>hinchazón</b> y <b>punto doloroso</b>.</li> <li>• <b>Fiebre</b>, <b>erupciones</b>, <b>signos clínicos de infección</b>.</li> <li>• <b>Diarrea</b> o <b>vómitos</b> intermitentes, <b>constipación</b>.</li> </ul>



## Ácido valproico: riesgos derivados de su exposición durante el embarazo

La segunda actuación se centra en prevenir los riesgos asociados al uso de ácido valproico, un fármaco indicado para el tratamiento de la epilepsia y el trastorno bipolar que, si se administra a mujeres embarazadas, puede dañar al feto. Los medicamentos comercializados actualmente en España que contienen valproico para administración oral son Depakine® y Depakine Crono®.

Además del riesgo de malformaciones congénitas en bebés que se exponen al ácido valproico durante el embarazo, riesgo bien conocido que puede manifestarse hasta en un 10% de personas recién nacidas, en los últimos años se han identificado trastornos en el neurodesarrollo que pueden aparecer en un 30 a 40% de niños y niñas expuestos en el vientre materno.

La AEMPS ha emitido dos notas informativas alertando de estos riesgos y comunicando la disponibilidad de materiales informativos sobre el programa de prevención de embarazos con recomendaciones para evitar riesgos. Dichos materiales informativos de seguridad están a disposición de profesionales de salud y pacientes en la web de la AEMPS y están siendo distribuidos por el laboratorio que comercializa valproico.

El Departamento de Salud y el COFNA han decidido intensificar esfuerzos y llevar a cabo una nueva estrategia para conseguir informar a las pacientes de forma eficaz.

De este modo, se han establecido medidas de minimización de riesgos centradas en la implicación del profesional de farmacia para recordar a mujeres y adolescentes con capacidad de gestación y en tratamiento con valproato ciertos aspectos fundamentales.

Los profesionales de oficina de farmacia tienen que informar sobre los riesgos en el embarazo a todas las pacientes en edad fértil a las que se dispensan medicamentos con valproato y asegurarse que los entienden. Tienen que recordarles la importancia de leer con atención toda la información a su disposición (prospecto y tarjeta informativa para pacientes), la necesidad de usar un método anticonceptivo eficaz, realizar una visita médica anual, así como advertirles que no deben suspender el tratamiento y que deben concertar una cita médica inmediatamente si planean quedarse embarazadas o sospechan estarlo.



## ¿Cuáles son los riesgos para los niños de madres expuestas en el embarazo?

Si se toma valproico durante el embarazo, aproximadamente 1 de cada 10 bebés tendrá una malformación congénita.

Los defectos congénitos observados cuando las madres toman valproato durante el embarazo incluyen:

- Espina bífida.
- Malformaciones faciales y craneales (incluyendo labio leporino y paladar hendido).
- Malformaciones de las extremidades, corazón, riñón, tracto urinario y órganos sexuales.

Si se toma valproico durante el embarazo, alrededor de 3 a 4 niños de cada 10 pueden tener trastornos del desarrollo neurocognitivo. Los efectos a largo plazo no se conocen.

Los trastornos del desarrollo pueden incluir:

- Retraso en el aprendizaje para caminar y hablar
- Menor coeficiente intelectual que otros niños de la misma edad
- Dificultades en el habla y lenguaje
- Trastornos de memoria.

Los niños expuestos a valproico en el útero tienen más probabilidades de tener autismo o trastornos del espectro autista. También existe evidencia de que los niños pueden tener más probabilidades de desarrollar síntomas de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Se prevé que desde las oficinas de farmacia de la Comunidad Foral se informe, por vía oral y escrita, en el momento de la dispensación, a más de 400 mujeres navarras en edad fértil (entre 14-50 años) que están en tratamiento con valproico.

Para ello, se ha diseñado una tarjeta con información para la paciente acerca de los puntos críticos ya descritos, así como una 'lista de verificación' para ayudar a comprobar que las pacientes han comprendido esa información. Asimismo, se ha editado un póster que resume los objetivos de la campaña y actúa como respaldo a las preguntas que realizarán profesionales de farmacia.





## Materiales informativos: ácido valproico

Cartel

**RIESGOS EN EL USO DE**  
**DEPAKINE Y DEPAKINE CRONO (VALPROATO)**

En mujeres y niñas con capacidad para concebir, o durante el embarazo

**VALPROATO PUEDE CAUSAR DAÑOS GRAVES AL FETO**

- 3-4 de cada 10**  
 Bebés que sufren exposición al valproato en el vientre materno pueden desarrollar problemas cognitivos
- 1 de cada 10**  
 Bebés cuyas madres están en tratamiento con valproato pueden sufrir malformaciones congénitas
- Más de 400**  
 Mujeres en edad fértil que toman valproato en Navarra deberían conocer estos riesgos

• Use siempre un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con valproato

• Si planea un embarazo o se queda embarazada durante el tratamiento, solicite una cita con su especialista inmediatamente

• Ante un embarazo, no deje de tomar valproato por su cuenta; su enfermedad podría empeorar, poniendo en riesgo a su bebé

Lea atentamente la tarjeta entregada por su farmacéutico/a

Ministerio de Sanidad y Consumo Gobierno de Navarra COFNA

Tarjeta para pacientes

**Depakine y Depakine Crono (valproato)**

**¿Qué debe saber para usar valproato de forma segura?**

Esta información se aplica a todas las mujeres y niñas con capacidad de concebir o que estén embarazadas

- Valproato es un medicamento eficaz para el tratamiento de la epilepsia y el trastorno bipolar
- Si se toma durante el embarazo, puede causar graves daños al feto (malformaciones congénitas y/o trastornos del neurodesarrollo)
- Es preciso utilizar un método anticonceptivo eficaz, sin interrumpirlo, durante todo el tiempo que esté en tratamiento con valproato
- Es importante que le realicen una revisión del tratamiento al menos una vez al año

Ministerio de Sanidad y Consumo Gobierno de Navarra COFNA

**¿Qué debe hacer para tomar valproato de forma segura?**

• Si queda embarazada o planea quedar embarazada, no deje de tomar valproato ni abandone el tratamiento por su cuenta, sin haberlo consultado antes con su médico/a

• Si usted es una mujer en edad fértil o piensa que pueda estarlo, pida una cita urgente con su médico/a o a su farmacéutico/a que le proporcione la guía sobre valproato durante el embarazo y el parto, con detenimiento. Consulte todas las dudas con su profesional de la salud.

• Guarde el prospecto en un lugar seguro para que la pueda consultar cuando tenga dudas sobre el uso del medicamento.

• Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.

• Si necesita más información o asesoramiento adicional. Puede contactar con los servicios de atención al paciente.

Lista de verificación

**Depakine y Depakine Crono (valproato)**  
**CHECK-LIST PARA EL PROFESIONAL DE LA FARMACIA**

ACCIÓN	VERIFICACIÓN
<p><b>1</b> Verificar que la paciente pertenece al grupo de riesgo (edad no reproductiva o mayor de 35 años, 14-30 años).                      Preguntar sobre su edad, anunciar si hace la regla.</p>	<p>Se trata de riesgo:                      Sí/ No <input type="checkbox"/></p>
<p><b>2</b> Verificar indicación terapéutica.                      Preguntar por la motivación del médico prescriptor (epilepsia o síndrome bipolar) o si existe algún otro diagnóstico o alteración neurológica.</p>	<p>Indicación:                      Epilepsia <input type="checkbox"/>                      Síndrome bipolar <input type="checkbox"/>                      Otro diagnóstico <input type="checkbox"/></p>
<p><b>3</b> Verificar si ha sido informado sobre los riesgos de su embarazo.                      Preguntar si ha expresado su consentimiento que puede pasar al ser querido embarazado.                      Preguntar si se han explicado que no pueden utilizar un método anticonceptivo eficaz.                      Preguntar si sabe qué hacer que afectará durante todo el embarazo.</p>	<p>Información recibida:                      Sí <input type="checkbox"/>                      No <input type="checkbox"/></p> <p>Información entendida:                      Sí <input type="checkbox"/>                      No <input type="checkbox"/></p> <p>Se explica:                      Sí <input type="checkbox"/>                      No <input type="checkbox"/></p>
<p><b>4</b> Buscar evidencia de la tarjeta a la paciente y la lectura con ella. PREGUNTAR POR EL PUNTO DE LA TARJETA Y LA LECTURA CON ELLA. PREGUNTAR POR EL PUNTO DE LA TARJETA.                      Preguntar si ha leído la información de la tarjeta.                      Preguntar si se ha explicado el uso correcto del medicamento.                      Preguntar si se ha explicado el uso correcto del medicamento.                      Preguntar si se ha explicado el uso correcto del medicamento.                      Preguntar si se ha explicado el uso correcto del medicamento.</p>	<p>Se muestra que se lee:                      Sí <input type="checkbox"/>                      No <input type="checkbox"/></p> <p>Se lee información en consulta:                      Sí <input type="checkbox"/>                      No <input type="checkbox"/></p> <p>Se explica:                      Sí <input type="checkbox"/>                      No <input type="checkbox"/></p> <p>Se lee el método anticonceptivo:                      Sí <input type="checkbox"/>                      No <input type="checkbox"/></p>
<p><b>5</b> Verificar que conoce la importancia de acudir puntualmente a su especialista para recibir el tratamiento.                      Preguntar con qué frecuencia debe acudir al especialista.</p>	<p>Frecuencia del medicamento:                      Sí <input type="checkbox"/>                      No <input type="checkbox"/></p>
<p><b>6</b> Verificar que ha comprendido toda la información.                      Preguntar si ha entendido los riesgos de utilizar un medicamento.</p>	<p>Se entiende:                      Sí <input type="checkbox"/>                      No <input type="checkbox"/></p>
<p><b>7</b> Verificar la satisfacción de la paciente.                      Preguntar si está satisfecha con la información recibida.</p>	<p>Se satisfecho:                      Sí <input type="checkbox"/>                      No <input type="checkbox"/></p>

Ministerio de Sanidad y Consumo  
 Gobierno de Navarra  
 COFARNA



**Recomendaciones actuales con ácido valproico**

El valproico no debe usarse en ninguna mujer o niña en edad fértil, a menos que se incluya en un programa de prevención del embarazo. Las pacientes tienen que ser plenamente conscientes de los riesgos y de la necesidad de evitar el embarazo.

En el tratamiento de epilepsia: no debe utilizarse ácido valproico en mujeres con capacidad de gestación, a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica. Estas mujeres deberán cumplir las condiciones del plan de prevención de embarazo. Su uso en el embarazo está contraindicado salvo que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica.

En el tratamiento de episodios maníacos del trastorno bipolar: no debe utilizarse en mujeres con capacidad de gestación, salvo que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica y además se cumplan las condiciones del plan de prevención de embarazos. Su uso en el embarazo está contraindicado.

El plan de prevención de embarazo incluye la evaluación de la posibilidad de embarazo en todas las mujeres, y el entendimiento y aceptación por parte de la paciente de las condiciones del tratamiento que incluyen el uso de métodos anticonceptivos, pruebas de embarazo regulares y consulta con el médico en el caso de planificar un embarazo o existencia del mismo. El tratamiento deberá revisarse al menos anualmente.

### **Materiales informativos de seguridad:**

Guía para profesionales sanitarios : incluye información detallada sobre el Programa de Prevención de Embarazos para valproato, las medidas que deben adoptarse en niñas y en mujeres con capacidad de gestación y las responsabilidades de los distintos profesionales sanitarios que pueden atender a estas mujeres.

Formulario de conocimiento de riesgos : documento que deben cumplimentar y firmar el médico que establece el tratamiento y la paciente, al inicio del tratamiento y en revisiones posteriores (al menos anuales) elaborado para confirmar que se transmite a la paciente la información sobre los riesgos en el embarazo y que esta los ha entendido.

Guía de la paciente : información específica para la paciente sobre los riesgos durante el embarazo y las medidas que debe adoptar mientras esté en tratamiento con valproato, según su situación particular.

Tarjeta de la paciente : tarjeta recordatoria de los riesgos y de las medidas a adoptar. En los próximos meses se incluirá en los envases de Depakine® y Depakine Crono®.

### **Valproico en indicaciones no autorizadas: profilaxis de migraña**

En mayo de 2013, la FDA cambió la categoría de uso de valproico para prevenir migrañas durante el embarazo, pasando de categoría "D" (el beneficio potencial del medicamento en embarazadas puede ser aceptable a pesar de riesgos potenciales) a categoría "X" (el riesgo de uso en embarazadas claramente es mayor que cualquier posible beneficio del medicamento). Se contraindicó la



utilización de valproico para la profilaxis de migraña en embarazadas por la disminución del coeficiente intelectual en niños expuestos.

A pesar de que la prevención o profilaxis de migraña es una indicación no autorizada en España para los medicamentos que contienen valproico, la realidad evidencia un consumo considerable de este medicamento para esta indicación en España.

Los datos de consumo en Navarra también reflejan un pequeño porcentaje de mujeres en edad fértil en tratamiento con valproico para el tratamiento profiláctico de la migraña. Por este motivo, es importante que tanto profesionales como pacientes conozcan que el uso de ácido valproico está contraindicado en profilaxis de migraña en mujeres embarazadas y en mujeres de edad fértil que no utilizan anticonceptivos eficaces, puesto que existen alternativas terapéuticas más seguras.

### **Medicamentos seleccionados para la campaña en 2019**

En el año 2019 se ha iniciado la tercera iniciativa de la campaña "Errores Cero", en este caso centrada en el antiviral brivudina, autorizado en algunos países europeos para el tratamiento del herpes zóster en pacientes inmunocompetentes. El objetivo es prevenir su interacción potencialmente mortal con ciertos medicamentos antineoplásicos, en concreto, los que contienen 5- fluoropirimidinas, utilizados para el tratamiento de algunos tipos de cáncer y de problemas de piel (queratosis actínica).

Los medicamentos de alto riesgo objetivo de la campaña "Errores Cero" durante el año 2019 se tratarán en el siguiente boletín informativo de farmacovigilancia.



## Conclusiones

- Los errores de medicación son prevenibles, por lo que es importante identificar las causas que los producen para poder evitarlos.
- La notificación de errores de medicación, por parte de profesionales de salud y ciudadanía, es clave para poder identificarlos y prevenirlos. Permite adoptar medidas que mejoren la relación beneficio-riesgo de los medicamentos comercializados.
- Las estrategias para prevenir errores de medicación deben ser compartidas por la totalidad de profesionales de salud implicados en la cadena de utilización del medicamento, y también por cada paciente, que debe implicarse en el conocimiento de su medicación y en su propia seguridad. Entre dichas estrategias, una de las más importantes es la de proporcionar al paciente una información oral y escrita clara y precisa sobre el uso correcto de los medicamentos.
- Las medidas tomadas hasta el momento para evitar errores con metotrexato y embarazos en mujeres en tratamiento con valproico no han sido suficientemente efectivas. Es necesario un esfuerzo creciente para desarrollar medidas de refuerzo.
- La farmacia comunitaria es el último punto de contacto de pacientes con el sistema sanitario, lo cual le otorga un papel clave a la hora de reforzar algunas de las medidas de prevención de riesgos que es necesario que se conozcan.



- La elaboración y difusión de material informativo sobre el metotrexato y el ácido valproico destinado a profesionales de farmacia y a la ciudadanía, en el marco de la campaña Errores Cero, en el que participan las oficinas de farmacia de Navarra, contribuye a reforzar las medidas adoptadas, a garantizar una mejor comprensión de las condiciones de uso, y en definitiva, a evitar errores de medicación y mejorar la seguridad de cada paciente.
- Otras medidas que son también útiles para evitar errores de medicación son las siguientes: Inclusión de alertas en las herramientas de ayuda a la prescripción; información verbal y escrita, por parte de todos los profesionales sanitarios; seguimiento riguroso de los tratamientos; e inclusión de cambios en el embalaje, etiquetado, ficha técnica y prospecto de los medicamentos.



Desde el Centro de Farmacovigilancia de Navarra agradecemos la colaboración del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra y de todas las oficinas de farmacia que participan desinteresadamente en la campaña “Errores Cero”. Sin su colaboración esta campaña no sería posible.

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de RAM derivadas de errores de medicación y de la exposición a fármacos durante el embarazo, al Centro de Farmacovigilancia de Navarra a través de ATENEA o de [www.RAM.navarra.es](http://www.RAM.navarra.es)

# NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD DE LA AEMPS

## INFORMACION DE RIESGOS

- ▶ Nutrición parenteral en neonatos: proteger de la luz para reducir el riesgo de efectos adversos graves.
- ▶ Daratumumab (▼Darzalex): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B.
- ▶ Prolia® (▼Denosumab): posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento.
- ▶ Uso de elvitegravir/cobicistat durante el embarazo: riesgo de fracaso terapéutico y transmisión de la infección vih de madre a hijo.
- ▶ Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría.



## RESTRICCIONES DE USO Y CONTRAINDICACIONES

- ▶ Fingolimod (▼Gilenya): contraindicado en mujeres embarazadas y en aquellas que no usen medidas anticonceptivas eficaces.
- ▶ Tofacitinib (▼Xeljanz): restricciones provisionales de uso por motivos de seguridad. Se contraindica el uso de 10 mg 2 veces al día en pacientes con alto riesgo de embolia pulmonar.
- ▶ Alemtuzumab (Lemtrada®): restricciones de uso provisionales por motivos de seguridad.
- ▶ Soluciones de hidroxietil-almidón: inicio del programa de acceso controlado.
- ▶ Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica: nuevas restricciones de uso.

## NUEVAS MEDIDAS Y RECOMENDACIONES

- ▶ La AEMPS recuerda cómo conservar los medicamentos en verano.
- ▶ Metotrexato: nuevas medidas para evitar reacciones adversas por errores en su administración.
- ▶ Febuxostat: no recomendado en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular.
- ▶ Anticoagulantes orales directos: no recomendados en pacientes con síndrome antifosfolípido y antecedentes de trombosis.
- ▶ Metamizol y riesgo de agranulocitosis.

# CARTAS DE SEGURIDAD DE LOS LABORATORIOS A LOS PROFESIONALES SANITARIOS

- ▶ **Ácido desoxicólico (▼Belkya)**  
Riesgo de necrosis en el lugar de inyección del producto [01/2019]
- ▶ **Alemtuzumab (▼Lemtrada)**  
Restricciones de uso debido a problemas graves de seguridad [04/2019]
- ▶ **Apixaban, dabigatran etexilato, edoxaban, rivaroxaban (▼Eliquis, ▼Pradaxa, ▼Lixiana, ▼Xarelto)**  
No se recomienda su administración en pacientes con síndrome antifosfolípido debido al posible aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos recurrentes [05/2019]
- ▶ **Belimumab (▼Benlysta)**  
Incremento del riesgo de episodios psiquiátricos graves (depresión, ideación/comportamiento suicida o autolesión) [03/2019]
- ▶ **Canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina (▼Invokana, ▼Vokanamet, ▼Edistride, ▼Forxiga, ▼Xigduo, ▼Ebymect, ▼Jardiance, ▼Synjardy, ▼Glyxambi)**  
Riesgo de gangrena de Fournier (fascitis necrotizante perineal) [01/2019]
- ▶ **Carbimazol, tiamazol (▼Neo-tomizol, ▼Tirodril)**  
Riesgo de pancreatitis aguda y nuevas recomendaciones sobre anticoncepción durante el tratamiento [02/2019]
- ▶ **Ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino y ácido pipemídico**  
Medicamentos que contienen los principios activos anteriores para administración sistémica. Riesgo de reacciones adversas incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles y restricciones de uso [04/2019]
- ▶ **Daratumumab (▼Darzalex)**  
Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis b [07/2019]
- ▶ **Elvitegravir, cobicistat (▼Genvoya, ▼Stribild, ▼Tybost)**  
Incremento del riesgo de fracaso del tratamiento y de transmisión de la infección VIH de madre a hijo durante el segundo y tercer trimestre del embarazo [03/2019]
- ▶ **Febuxostat (▼Adenuric, ▼Febuxostat EFG)**  
Incremento de la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en pacientes tratados con febuxostat en el estudio CARES [06/2019]
- ▶ **Hidroxietyl almidón (▼Voluven, ▼Volulyte, ▼Isohes)**  
Nuevas medidas para reforzar las restricciones de uso ya existentes [04/2019]
- ▶ **Olaparib (▼Lynparza)**  
Riesgo de errores de medicación con la nueva forma farmacéutica [05/2019]
- ▶ **Tiocolchicósido y paracetamol (▼Adalgor)**  
Recordatorio acerca de las restricciones y precauciones de uso en relación con el riesgo de genotoxicidad [03/2019]
- ▶ **Tocilizumab (▼Roactemra)**  
Riesgo (poco frecuente) de daño hepático grave incluyendo fallo hepático agudo que requiere trasplante [06/2019]
- ▶ **Tofacitinib (▼Xeljanz)**  
Aumento del riesgo de embolismo pulmonar y mortalidad en pacientes con artritis reumatoide tratados con 10 mg dos veces al día en un ensayo clínico [03/2019]
- ▶ **Tofacitinib (▼Xeljanz)**  
Se contraindica la dosis de 10 mg dos veces al día en pacientes con riesgo alto de embolismo pulmonar [05/2019]





# INFORMACIÓN PÚBLICA DE CASOS DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Desde el 9 de abril de 2019 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) pone a disposición de los profesionales de salud y ciudadanía las sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) que se notifican espontáneamente al Sistema Español de Farmacovigilancia MUH (FV), 5/2019. Estos informes pueden consultarse en la [web de la AEMPS](#).

Esta información se pone a disposición pública como ejercicio de transparencia y atendiendo al derecho a la información que tienen ciudadanos y profesionales de salud, puesto que gracias a su colaboración es posible recoger estas sospechas.

## ¿QUÉ DATOS CONTIENE?



Se recoge información desde el año 1983 sobre los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos que han sido notificados por profesionales de salud o se han identificado en la literatura científica, después de la comercialización de los medicamentos en nuestro país, y desde el año 2013 sobre los casos que se han notificado directamente por la ciudadanía.

Se debe tener en cuenta que cada caso se refiere a un único paciente y puede incluir varias sospechas de reacciones adversas. Por ello, hay más RAM que casos recibidos.

La información se actualiza de forma trimestral, indicándose en cada informe la fecha de la última actualización. Las cifras indicadas en el informe siempre se referirán al número de casos notificados hasta esa fecha.

## ¿CÓMO SE MUESTRAN LOS DATOS?

Los datos se muestran en diferentes gráficos y tablas agrupados por edad y sexo del paciente, por tipo de notificador y por reacción adversa. Estos informes se distribuyen en 5 páginas.

Las sospechas de reacciones adversas se presentan en los informes utilizando la clasificación del diccionario médico internacional MedDRA, diccionario que agrupa las RAM de forma jerárquica agrupando todos los términos en niveles superiores equivalentes a los órganos o sistemas del organismo correspondiente (nivel SOC “System Organ Class”). Debe tenerse en cuenta que cada término se incluirá únicamente en el órgano o sistema que se considere principal según la jerarquía definida en MedDRA.

Además de los datos globales, también se puede consultar por el principio activo que contienen los medicamentos disponibles en España.

## ¿CÓMO DEBEN INTERPRETARSE LOS DATOS?

Ningún medicamento está exento de riesgos y, por tanto, todos los medicamentos pueden producir reacciones adversas. La definición de reacción adversa es “cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento”.

Estos datos no pueden utilizarse para calcular la frecuencia de aparición de las reacciones adversas en los pacientes que toman un determinado medicamento, tampoco permiten establecer una causalidad entre el fármaco y la RAM, ni realizar comparaciones sobre la seguridad de distintos medicamentos.

Para enviar una notificación de sospecha de RAM, únicamente se requiere que la persona que notifica considere que no puede descartarse que el medicamento sospechoso haya podido ser el causante de la reacción adversa.

Por lo tanto, se trata solo de sospechas y no puede asegurarse que el medicamento haya causado realmente la reacción adversa. Las RAM que se notifican pueden tener otras causas como las enfermedades subyacentes que padece el paciente, otros medicamentos o plantas que se hayan administrado simultáneamente, otras causas diferentes o, simplemente, aparezcan por azar durante el tiempo de utilización del medicamento.

Para poder extraer conclusiones en base a estos datos y establecer una causalidad entre un fármaco y una RAM, es necesario que dicha información sea analizada por técnicos con experiencia, junto con datos adicionales disponibles de otras fuentes de información.

A través de un análisis adecuado de esta información se contribuye a mejorar el conocimiento del perfil de seguridad de los medicamentos después de comercializarse.



El profesional sanitario no debe tomar decisiones sobre la elección del tratamiento de un paciente en base a esta información. Tampoco debe ser utilizada dicha información por los pacientes para dejar de tomar o modificar su tratamiento sin consultarlo previamente con un profesional sanitario.

Las sospechas de reacciones adversas que se muestran pueden ser reacciones adversas ya conocidas previamente para el medicamento. En este caso, estarán incluidas en su ficha técnica y en el prospecto y se pueden consultar en <https://cima.aemps.es>



# DATOS DE LAS NOTIFICACIONES DE REACCIONES ADVERSAS DE 2018

En el año 2018 se recibieron en el Centro de Farmacovigilancia de Navarra 1553 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, frente a 1214 recibidas en 2017.

Del total de notificaciones recibidas, 1306 notificaciones correspondieron a casos individuales de sospecha de reacción adversa a medicamentos no comunicada previamente y con información mínima para ser evaluada y cargada en FEDRA. El resto de las notificaciones fueron seguimientos con información adicional que fue también cargada en FEDRA, casos duplicados, ya registrados previamente en FEDRA y notificaciones anuladas.

En el mismo período de 2017 se registraron 1057 notificaciones de casos iniciales, lo que representa un incremento del 23% con respecto al año anterior.

## Tasa de notificación

La tasa de notificación se calcula teniendo en cuenta la población total en el año 2018 y se expresa por 100.000 habitantes.

La tasa de notificación global en Navarra, sobre la base del número total de notificaciones recibidas en el año 2018, fue de 202,15 por 100.000 habitantes, duplicando ésta la tasa media de notificación global en España que fue de 98,74 por 100 000 habitantes en ese año.

Si se tienen en cuenta solo las notificaciones recibidas de manera espontánea por profesionales de Salud y ciudadanía, la tasa de notificación espontánea en Navarra se situó a la cabeza de España en 2018, con una tasa de 144,39 notificaciones por 100.000 habitantes, tasa muy superior a la media estatal que fue de 25,94 notificaciones por 100 000 habitantes ese mismo año.

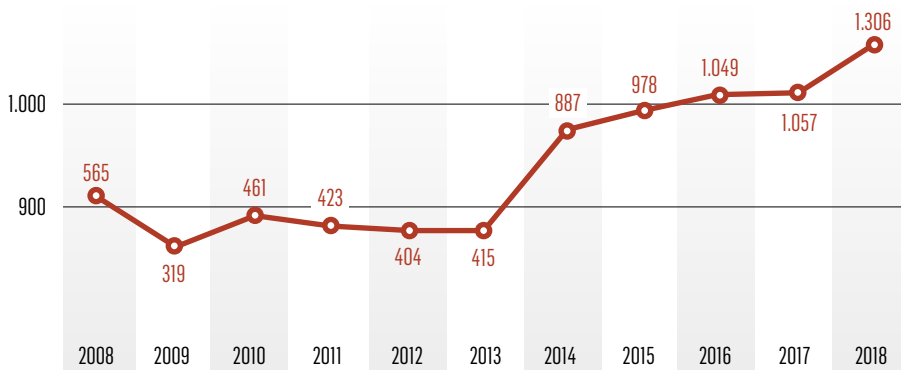
También Navarra registró, en 2018, la tasa de notificación de casos graves comunicados por profesionales y ciudadanía más alta de España que se situó en 29.03 por 100 000 habitantes.



## Evolución del número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas en el Centro de Farmacovigilancia de Navarra en los últimos años (2008-2018)

En la figura 1 se representa la evolución de las notificaciones registradas en FEDRA, durante los últimos años.

**Figura 1.** Evolución de la notificación en Navarra (años 2008-2018).



En los últimos 10 años se ha cuatriplicado la notificación espontánea en Navarra. En la tabla 1 se representa la evolución de las notificaciones registradas en FEDRA, durante los 10 últimos años, así como la evolución experimentada en relación a la gravedad.

**Tabla1.** Evolución de la notificación en Navarra (años 2009-2018).

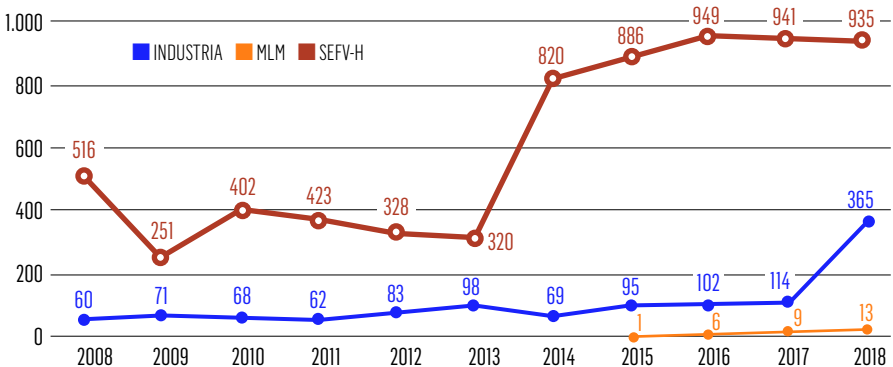
AÑO	NOTIFICACIONES	GRAVES	NO GRAVES
2009	319	119	200
2010	460	161	299
2011	423	162	261
2012	405	183	222
2013	415	197	218
2014	887	217	670
2015	979	265	714
2016	1052	264	788
2017	1057	280	777
2018	1306	307	999

## Distribución de las notificaciones según el origen de la comunicación

El origen de comunicación se refiere a cómo llega la información del caso. Puede ser directamente comunicada por profesionales de salud o ciudadanía, en tal caso el origen de comunicación es el propio Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFVH). También puede comunicarse a través de los laboratorios farmacéuticos, en tal caso el origen de comunicación es Industria. Por último, los casos pueden identificarse en publicaciones científicas durante las revisiones de bibliografía que realiza la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en este supuesto el origen de comunicación es MLM que corresponde con las siglas Medical Literature Monitoring.

El número de notificaciones de sospechas de RAM codificadas y cargadas en el año 2018 se incrementó un 23,5 % respecto a los datos de 2017. De las 1306 notificaciones registradas, 935 fueron de origen SEFV-H, 368 procedían de la Industria y 13 eran fruto de la revisión bibliográfica realizada por la EMA, Medical Literature Monitoring (MLM service). Es importante tener en cuenta que un mismo caso puede tener más de un origen de comunicación.

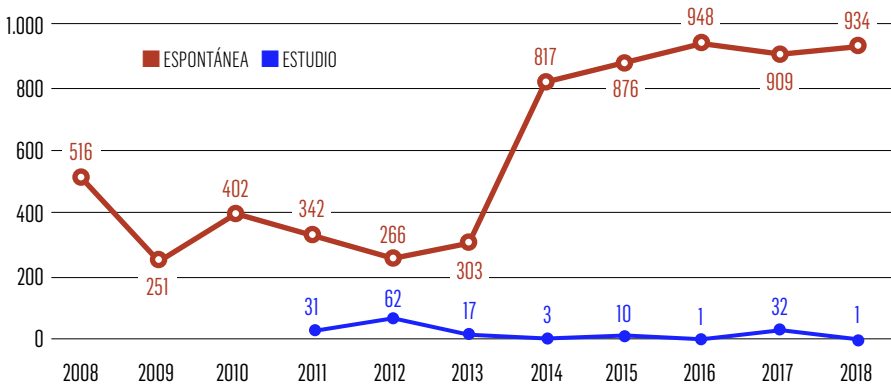
Figura 2. Distribución de las notificaciones según el origen de comunicación.



## Evolución del número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas por tipo de comunicación

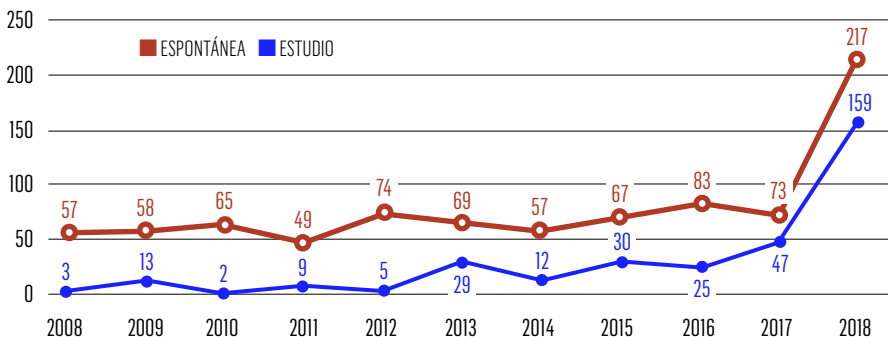
En 2018 el 99,9% de los casos notificados con origen SEFV-H procedieron de la notificación espontánea.

**Figura 3.** Evolución de casos según el tipo de notificación con origen de comunicación SEFV-H.



El número de casos espontáneos y de estudio se ha incrementado en el año 2018. Este ascenso ha sido debido a que la industria envía también los casos no graves desde noviembre de 2017 (figura 4).

**Figura 4.** Evolución de casos procedentes de Industria y MLM.



## Vía de comunicación

En lo que respecta a la vía de comunicación, del total de notificaciones recibidas, el 75% se enviaron a través de la historia clínica de Atención Primaria (ATENEA), el 11% a través de la página web del Centro de Farmacovigilancia de Navarra ([www.RAM.navarra.es](http://www.RAM.navarra.es)), el 11% fueron emitidas por la Industria farmacéutica, el 2% a través de [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es) y un 1% se comunicó por teléfono.

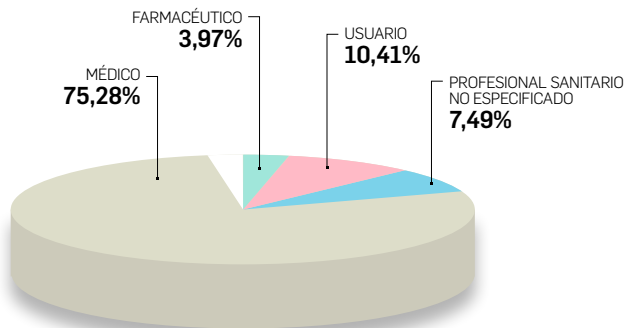
## Tipo de notificador

En la figura 5 se observa la distribución de las notificaciones según el tipo de notificador. Los profesionales de medicina fueron los que más comunicaron sospechas de RAM en el año 2018 en Navarra, con un 75.28%, seguido de los usuarios o ciudadanos con un 10.41 %. Las notificaciones procedentes de profesionales de salud sin especificar representaron el 7.49 %, un 3.97 % de las notificaciones procedieron de profesionales de Farmacia y el 2.85% de profesionales de enfermería.

Las notificaciones de usuarios han aumentado significativamente con respecto al año anterior.



Figura 5. Tipo de notificador.



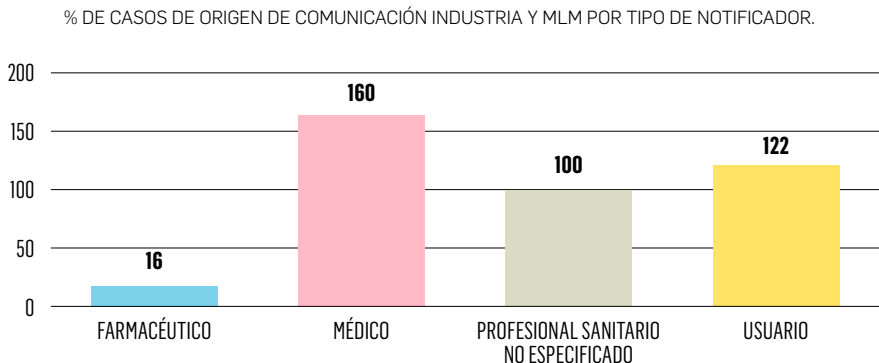
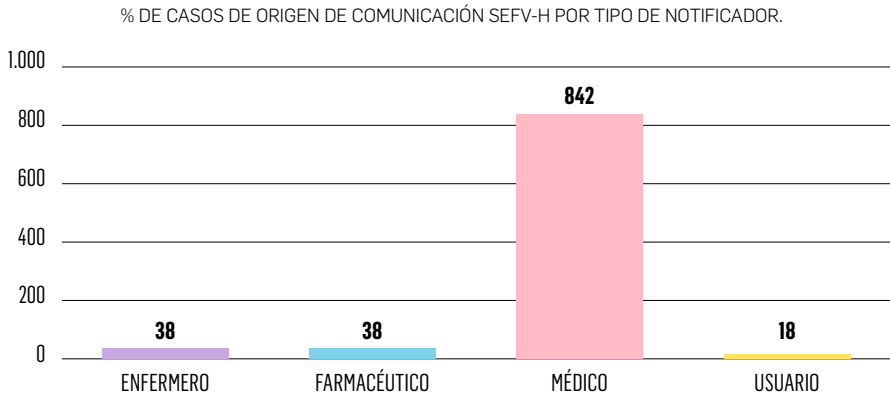


## Tipo de notificador según el origen de comunicación

De los casos recibidos directamente de ciudadanía y profesionales de salud en 2018 en el Centro de Farmacovigilancia de Navarra, el 90% fueron notificados por profesionales de medicina, el 4% procedían de profesionales de farmacia, 4% de enfermería y un 2% correspondieron a pacientes o usuarios (figura 6).

En los casos de origen de comunicación SEFV-H, FEDRA permite registrar como tipo de notificador a profesional de enfermería, podología, odontología y fisioterapia. Esta diferenciación no es posible en los casos de origen de comunicación "Industria" o "MLM".

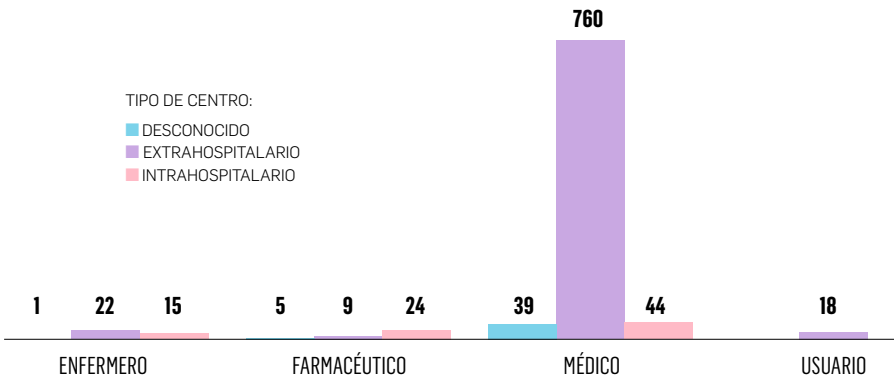
**Figura 6.** Tipo de notificador según el origen de la notificación.



## Distribución de las notificaciones de origen SEFV-H según el ámbito o procedencia de quien notifica

En la figura 7 se describe en detalle la distribución de las notificaciones procedentes de profesionales de salud en función de su procedencia o ámbito de trabajo y las procedentes directamente de la ciudadanía.

Figura 7. Tipo de notificador según el ámbito del que notifica.



## Distribución de las notificaciones en el ámbito hospitalario

CENTRO HOSPITALARIO	Nº
Complejo Hospitalario de Navarra	54
Clínica Universidad de Navarra	27
Hospital Reina Sofía (Tudela)	7
Hospital García Orcoyen (Estella)	2
Hospital San Juan de Dios	2
Centro Psicogeriátrico San Francisco Javier	2

## Distribución de las notificaciones en los Centros de Salud

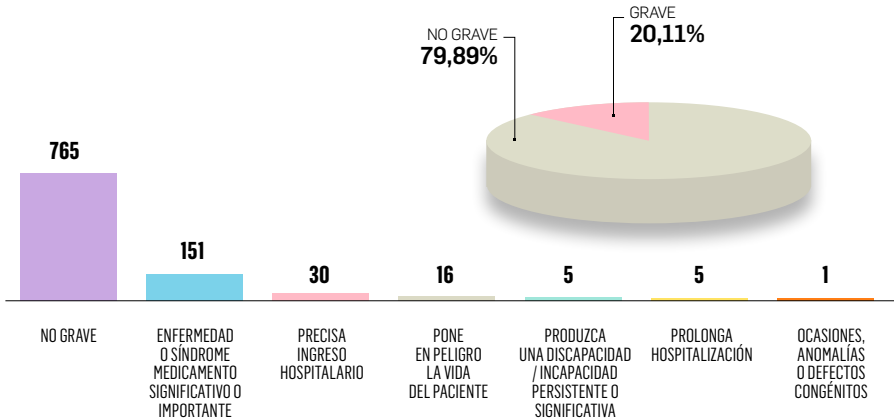
Il Ensanche	58	Carcastillo	15
Peralta	52	San Juan	12
Huarte	46	Puente la Reina	11
San Adrian	44	Doneztebe/Santesteban	11
Lodosa	43	Ansoain	9
Corella	40	Elizondo	9
Azpilagaña	36	Barañain	7
Irurtzun	36	Buñuel	6
Berriozar	35	Allo	5
Casco Viejo	31	Orcoyen	5
Rochapea	30	Cascante	5
Tudela Este	25	Viana	5
Milagrosa	25	Villatuerta	4
Burlada	24	Tudela Oeste	4
Ermitagaña	21	Mutilva	4
Iturrama	17	Olite	3
Chantrea	17	Aoiz	3
Tafalla	16	Mendillorri	3
Villava	16	Larraga	3
Valtierra-Cadreita	15	Alsasua	3
San Jorge	14	Auritz/Burguete	3
Estella	14	Isaba	2
Sarriguren	14	Etxarri-Aranatz	1
Noain	10	Sangüesa	1
Buztintxuri	10	Cintruenigo	1
Lesaka	9	Ultzama	1
Ancin-Amescoa	8	Ezcaroz	1
Zizur	6	Leitza	0
Los Arcos	5	Echavacoiz	0



### Casos por gravedad y criterio de gravedad

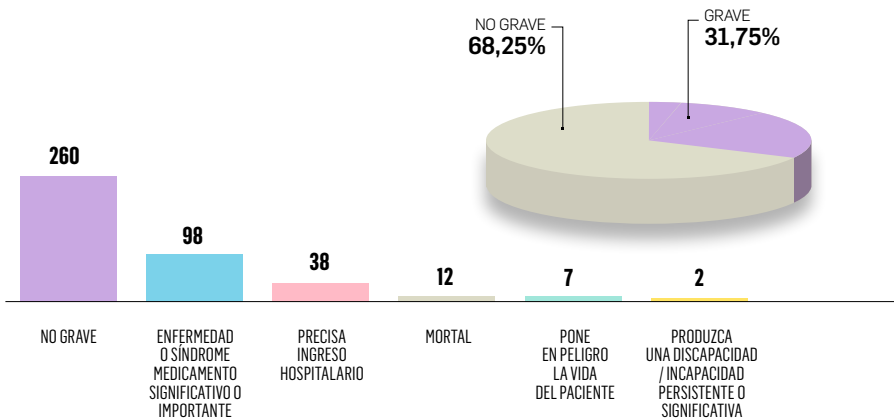
De los casos procedentes directamente de ciudadanía y profesionales de salud en el Centro de Farmacovigilancia de Navarra en 2018, el 79.89% fueron no graves y el 20.11% fueron graves.

Figura 8. Casos de origen SEFV-H por gravedad y criterio de gravedad.



De los casos procedentes de la Industria y MLM, el 68.25% fueron no graves y el 31.75% fueron graves.

Figura 9. Casos de origen Industria y MLLM por gravedad y criterio de gravedad



## Casos por desenlace global

En la siguiente figura se observa que en la mayoría de los casos con origen SEFV-H el desenlace global fue recuperado.

En la mayoría de los casos procedentes de Industria y MLM el desenlace fue desconocido.

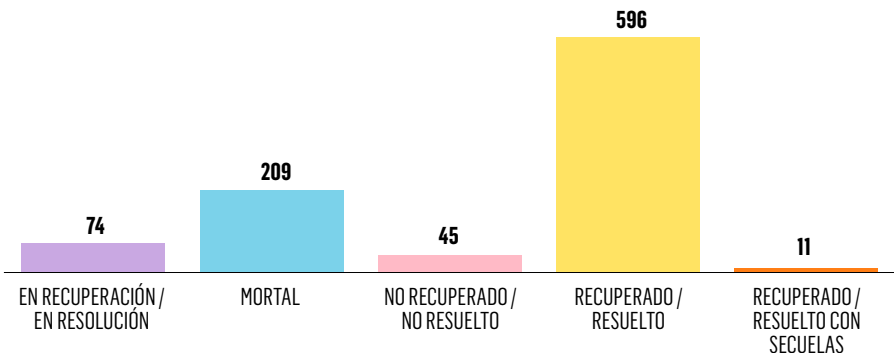
En el año 2018 se notificaron 12 casos mortales, 3 de ellos duplicados de otros casos previamente registrados. Como resultado, se registraron un total de 9 casos mortales, todos procedentes de Industria y MLM. En 6 de ellos la causa de la muerte fue la progresión de la enfermedad, en los 3 restantes la asociación causal entre el fármaco y la RAM no se puede descartar. A este respecto, hay que recordar que en el programa de notificación espontánea de RAM se comunican sólo sospechas, por lo que no se puede establecer una relación de causalidad entre el medicamento sospechoso y la reacción adversa, ni entre la reacción adversa y el desenlace mortal.

El Sistema Español de Farmacovigilancia estimula a los profesionales sanitarios a notificar todas las sospechas de RAM, aunque no se sepa con seguridad el fármaco que la ha causado. La reacción puede estar, de algún modo, relacionada con la enfermedad subyacente o con otros fármacos que se administran simultáneamente, o puede haber ocurrido al azar durante el tiempo de utilización del medicamento.

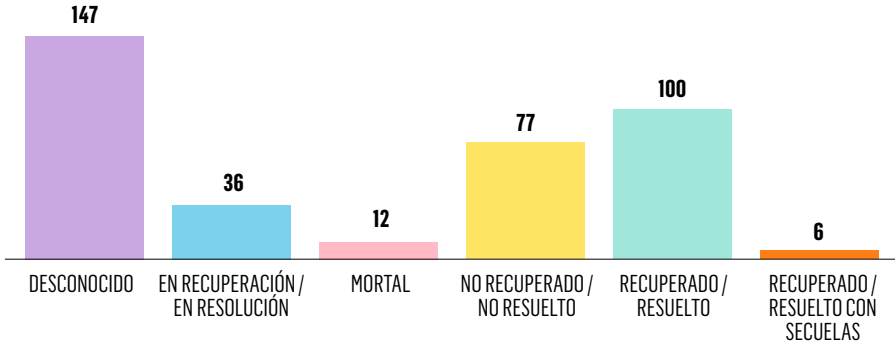


Figura 10. Casos por desenlace global de la notificación

% DE CASOS DE ORIGEN DE COMUNICACIÓN SEFV-H POR DESENLACE GLOBAL.



% DE CASOS DE ORIGEN DE COMUNICACIÓN INDUSTRIA Y MLM POR DESENLACE GLOBAL.



### Casos con conocimiento previo desconocido

Un aspecto importante en la evaluación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos es el grado de conocimiento previo sobre la asociación fármaco-RAM. El hecho de que el conocimiento previo sea negativo es un criterio necesario para que un caso se considere alertante, aunque no siempre es suficiente.

Durante el año 2018, en el 13.05% de los casos de origen SEFV-H se notificó una reacción adversa con conocimiento previo desconocido, es decir una RAM no descrita en la ficha técnica del medicamento sospechoso. De este porcentaje, el 4.92% se consideraron casos graves.

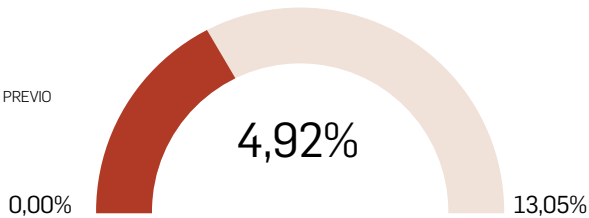
Figura 11. Casos con conocimiento previo desconocido

% CASOS CONOCIMIENTO PREVIO  
NO CONOCIDO

13,05%

% CASOS GRAVES CONOCIMIENTO PREVIO  
NO CONOCIDO

4,92%



## Casos alertantes

Se consideran casos alertantes a aquellas notificaciones que tras su evaluación y análisis cualitativo cumplen criterios para poder iniciar el procedimiento de generación de una señal.

Navarra fue en 2018 la comunidad autónoma con mayor tasa de casos alertantes, 4.48 por 100 000 habitantes.

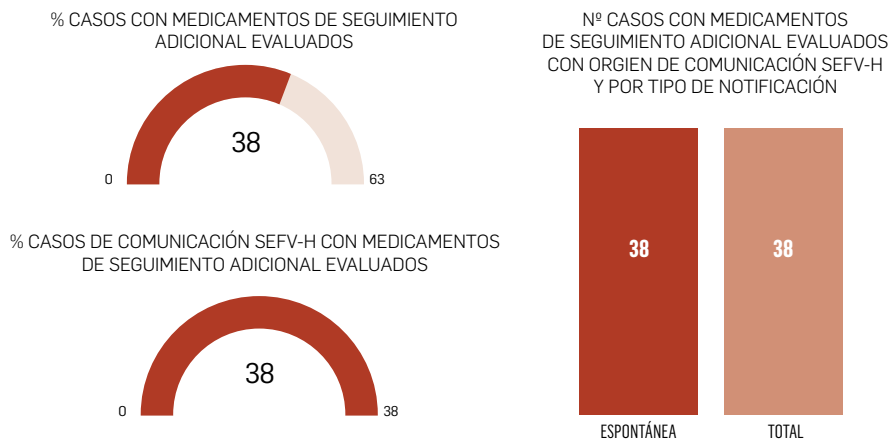
## Notificaciones con medicamentos sujetos a seguimiento adicional

Los medicamentos sujetos a seguimiento adicional están marcados con un triángulo negro invertido (▼). El conocimiento sobre su seguridad es limitado, por eso se recomienda a pacientes y profesionales de salud que notifiquen prioritariamente cualquier sospecha de RAM que detecten con estos medicamentos.

En 2018 en Navarra se evaluaron y cargaron en FEDRA 38 notificaciones de sospechas de RAM con medicamentos de seguimiento adicional, todas ellas espontáneas. La clasificación de los medicamentos de seguimiento adicional se da a nivel de medicamento; por lo tanto, los casos en los que el fármaco sospechoso se haya notificado como principio activo no contabilizan en este grupo de medicamentos.



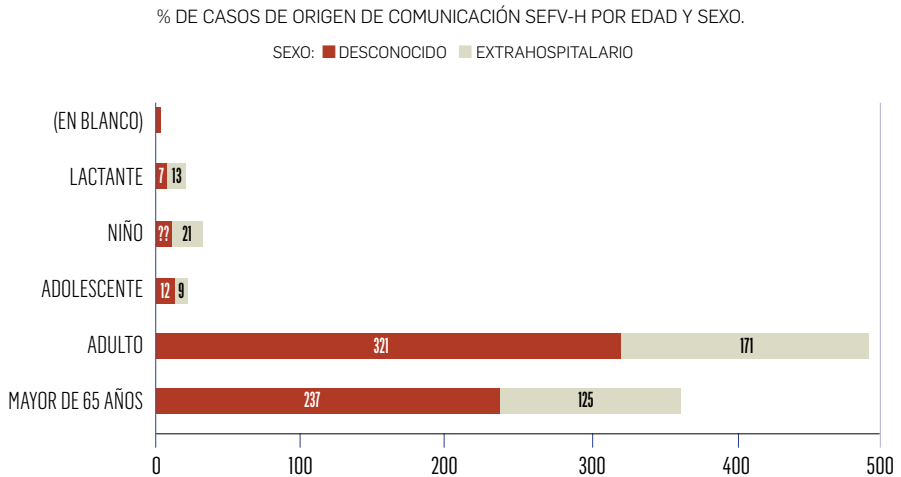
Figura 12. Casos de origen SEFV-H con medicamentos de seguimiento adicional evaluados



## Distribución de las notificaciones por grupo de edad y sexo

En cuanto a la distribución por edad, la mayoría de los casos notificados (53.7%), se produjeron en pacientes de edad adulta, entre 18-65 años (ambos excluidos), seguido por el 39.5% de los casos notificados que correspondieron a pacientes mayores de 65 años, los adolescentes representaron el 2.3% de los casos, al igual que las notificaciones procedentes de niños (2.3%) y, en último lugar, las notificaciones de lactantes con un 2.2% (figura 9). La mayor parte de las notificaciones con origen SEFV-H correspondieron a mujeres.

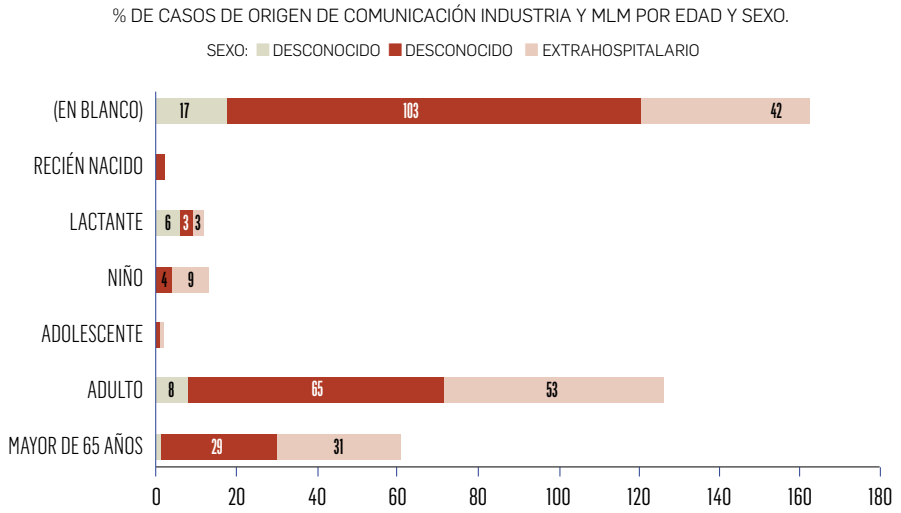
Figura 13. Distribución de los casos del SEFV-H por edad y sexo



En el caso de las notificaciones de origen Industria o revisión bibliográfica, en la mayoría de los casos no se especifica la edad y sexo, por lo que no es posible realizar un análisis de la distribución de dichas notificaciones por estos dos factores (figura 10).



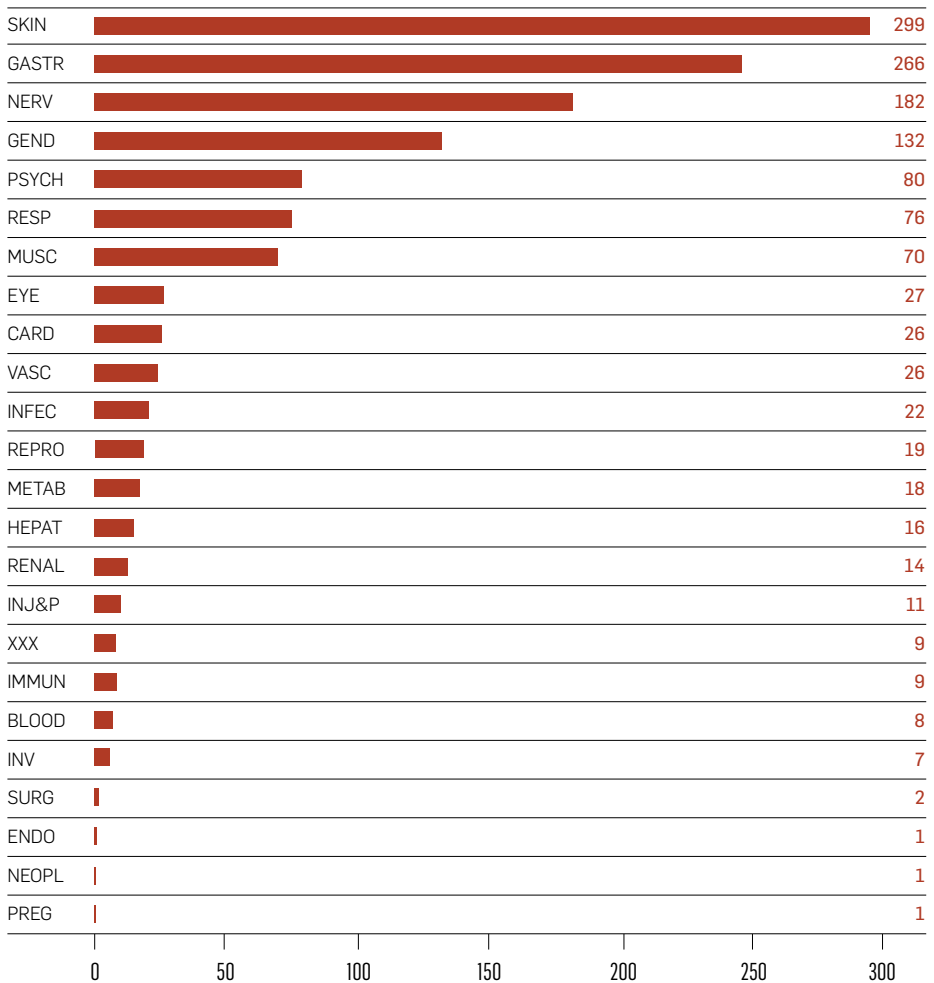
Figura 10. Distribución de los casos de Industria y MLM por edad y sexo.



## Distribución de las notificaciones según el órgano o sistema implicado

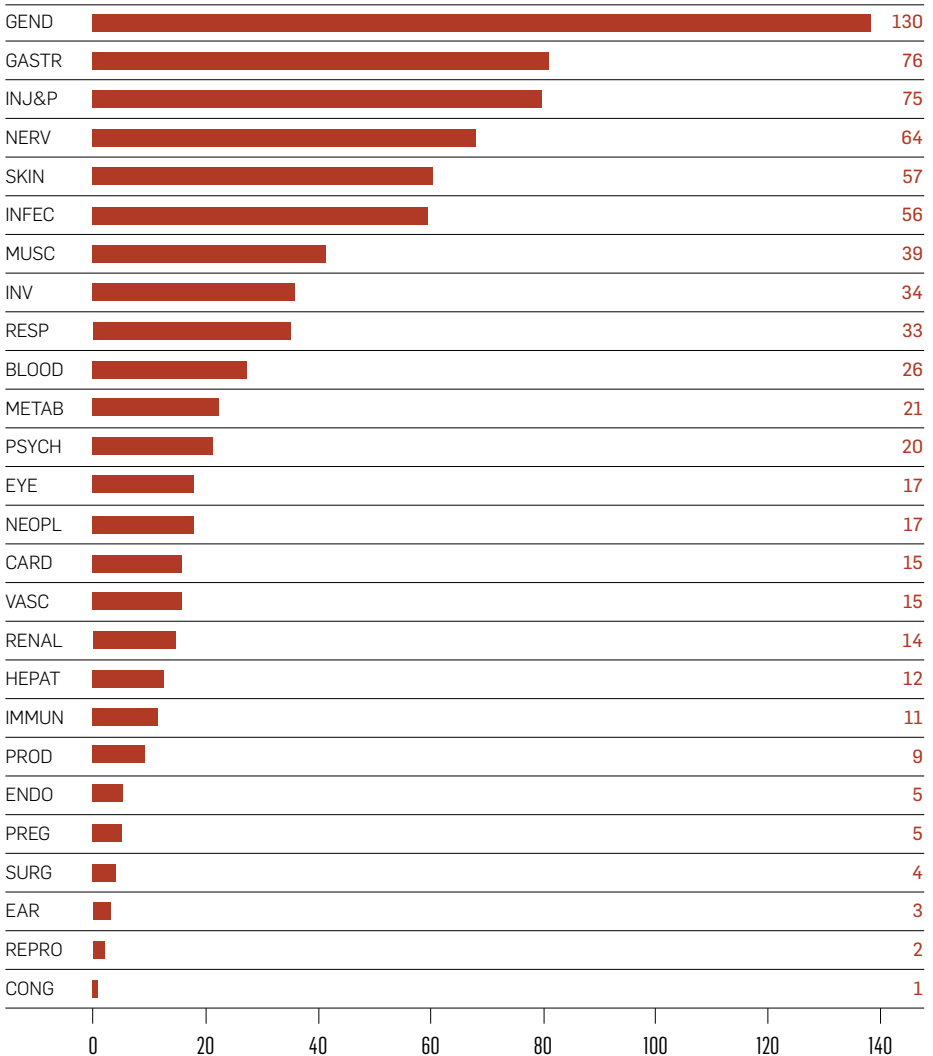
En cuanto a los órganos o sistemas más frecuentemente implicados en las sospechas de reacciones adversas notificadas, se muestran en las figuras 22 y 23 según el origen de comunicación. En el caso de las notificaciones con origen de comunicación SEFV-H destacan, en primer lugar, los trastornos de la piel y tejido subcutáneo, en segundo lugar los trastornos gastrointestinales y en tercer lugar los trastornos del sistema nervioso (Figura 22).

Figura 11. Distribución de los casos del SEFV-H por órgano o sistema.



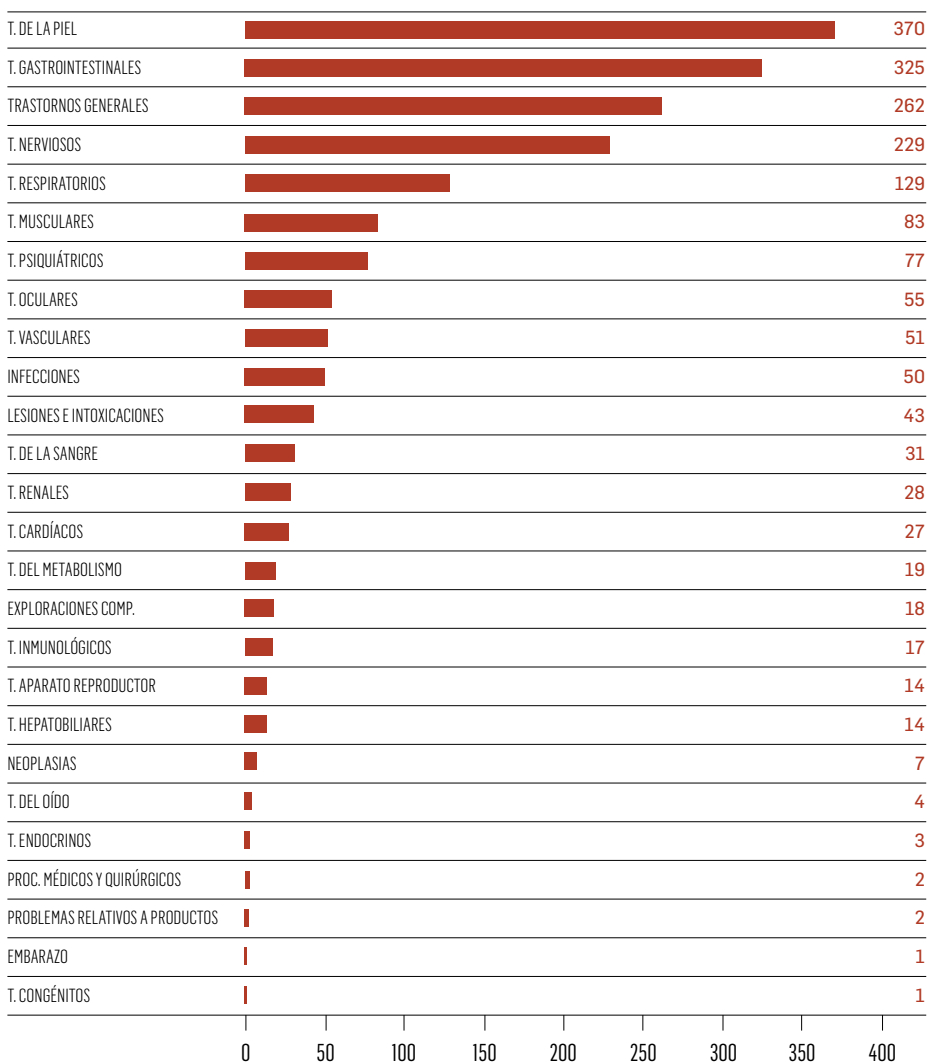
En el caso de las notificaciones con origen de comunicación Industria y MLM destacan, en primer lugar, los trastornos generales, en segundo lugar los trastornos gastrointestinales y en tercer lugar los trastornos del sistema nervioso (Figura 22).

Figura 23. Distribución de los casos de Industria y MLM por órgano o sistema.



## Distribución de las notificaciones según el órgano o sistema implicado

En cuanto a los órganos o sistemas más frecuentemente implicados en las reacciones adversas notificadas destaca en primer lugar los trastornos de la piel y tejido subcutáneo (20%), en segundo lugar los trastornos gastrointestinales (17%), en tercer lugar los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (14%), y en cuarto lugar los trastornos del sistema nervioso (12%) (Figura 11).



# VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL CENTRO EN EL AÑO 2018

En relación a los datos de actividad del Centro de Farmacovigilancia de Navarra en 2018, merece la pena subrayar los siguientes aspectos:

En el año 2018, se realizaron modificaciones relevantes de la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA). Estos cambios han afectado a la forma de trabajar e incluso a la forma de elaborar la memoria y han requerido un periodo de formación del personal del Centro de Farmacovigilancia y un gran esfuerzo por parte de todos los técnicos de farmacovigilancia.

Uno de estos cambios relevantes afecta a la transmisión de las notificaciones procedentes de la Industria Farmacéutica que, actualmente, se realiza directamente en la base de datos de farmacovigilancia europea, no requiriendo, como antes, la validación de los técnicos de Farmacovigilancia. Este cambio es significativo, dada la escasez de información que contienen dichas notificaciones y que se constata en el análisis de los datos expuestos. Pero, además, este cambio tiene implicaciones en la generación de casos alertantes, puesto que los laboratorios farmacéuticos no realizan un análisis cualitativo de los casos.

La alta tasa de notificación de sospechas de RAM en Navarra es consecuencia del gran esfuerzo que realiza el conjunto de profesionales del sistema sanitario navarro y del importante grado de colaboración de la ciudadanía Navarra. Esta última ha experimentado un notable incremento en la notificación de RAM en los dos últimos años.

Además de la gestión de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, el Centro de Farmacovigilancia de Navarra ha participado activamente durante el año 2018 en otras tareas relacionadas con la seguridad de medicamentos, como la detección de nuevas señales de seguridad, la promoción y colaboración en estudios farmacoepidemiológicos en materia de seguridad de medicamentos y la creación, impulso y desarrollo de la campaña "Errores Cero". Esta campaña cuyo objetivo es la prevención de errores de medicación se ha realizado en estrecha colaboración con el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra.



# PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN ESPÓNTANEA

## ¿Quién debe notificar?

Los médicos, farmacéuticos, odontólogos, estomatólogos, personal de enfermería y demás profesionales sanitarios deben notificar las sospechas de reacciones adversas al centro autonómico de farmacovigilancia. Los ciudadanos pueden notificar sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, bien poniéndolas en conocimiento de los profesionales sanitarios, o bien directamente al Sistema Español de Farmacovigilancia.

## ¿Qué se debe notificar?

Se dará prioridad a la notificación de las sospechas de reacciones adversas graves o inesperadas de cualquier medicamento y las relacionadas con los medicamentos sujetos a un seguimiento adicional. Los medicamentos bajo seguimiento adicional son los incluidos en la lista que elaborará y mantendrá la Agencia Europea de Medicamentos, previa consulta al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC), y presentan un pictograma distintivo (▼) en la ficha técnica y en el prospecto, para que tanto el profesional sanitario como el ciudadano prioricen la notificación de sospechas de reacciones adversas. El triángulo negro invertido significa que el medicamento está sujeto a un seguimiento aún más intensivo que los demás porque se dispone de menos información sobre él, bien porque se trata de un medicamento recientemente comercializado o porque la información que se dispone sobre su uso a largo plazo es limitada.

## ¿Cómo y dónde se debe notificar?

Los profesionales sanitarios deben notificar las sospechas de reacciones adversas al centro autonómico de farmacovigilancia a través de las vías habituales, tarjeta amarilla en soporte papel y en soporte electrónico: tarjeta amarilla on-line ([www.RAM.navarra.es](http://www.RAM.navarra.es)), o mediante notificación electrónica a través del formulario web de la AEMPS: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). Los ciudadanos pueden notificar sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, bien poniéndolas en conocimiento de los profesionales sanitarios, o bien directamente al Sistema Español de Farmacovigilancia a través de la web del Centro de Farmacovigilancia de Navarra ([www.RAM.navarra.es](http://www.RAM.navarra.es)) o en la web de [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### **Centro de Farmacovigilancia de Navarra**

Departamento de Salud

C/ Amaya, 2A - 3ª planta. 31002 Pamplona

Teléfono 848422584

[farmacovigilancia@navarra.es](mailto:farmacovigilancia@navarra.es)

Tarjeta amarilla electrónica: [www.RAM.navarra.es](http://www.RAM.navarra.es)

**No dude en ponerse en contacto con nosotros si tiene alguna duda,  
alguna sugerencia o desea recibir más información.**



**Gobierno  
de Navarra**

**COMITÉ DE REDACCIÓN**

Federico Bolado Concejo  
M<sup>a</sup> Concepción Celaya Lecea  
Ana Isabel Tabar Purroy  
Ana Viñuales Loriente  
Ramón Villanueva Moreno  
M<sup>a</sup> José Viñas Buil  
Juan Ignacio Yangüas Bayona

**COORDINACIÓN**

Gabriela Elizondo Rivas

**INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES**

Departamento de Salud  
C/ Amaya, 2A - 3<sup>a</sup> planta. 31002 Pamplona  
Teléfono 848422584  
[farmacovigilancia@navarra.es](mailto:farmacovigilancia@navarra.es)

**SITIO WEB**

<http://www.cfnavarra.es/bif>

## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### INFORMACIÓN DE RIESGOS

## Nutrición parenteral en neonatos

### Proteger de la luz para reducir el riesgo de efectos adversos graves

La exposición a la luz, tanto natural como artificial, de soluciones de nutrición parenteral que contienen aminoácidos o lípidos, especialmente si contienen vitaminas o elementos traza, produce la formación de peróxidos y otros productos de degradación. Dichos peróxidos pueden producir efectos adversos en el neonato, que pueden empeorar o comprometer su evolución clínica. Un metanálisis de cuatro ensayos clínicos en neonatos sugiere una reducción importante de la mortalidad cuando se utilizan medidas de protección frente a exposición a la luz de estos preparados.

La AEMPS recomienda y recuerda a los profesionales sanitarios, la importancia de proteger frente a la exposición a la luz los preparados de nutrición parenteral cuando se administren a niños menores de dos años.

En España, hay diversos preparados de nutrición parenteral comercializados indicados en niños menores de dos años. No obstante, estas recomendaciones también deben aplicarse a los preparados que son elaborados y preparados en los hospitales. La protección frente a la exposición a la luz debe realizarse desde el momento de su preparación y mantenerse hasta finalizada su administración.





## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### INFORMACIÓN DE RIESGOS

## Daratumumab (▼Darzalex)

### Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal indicado, en monoterapia o en combinación según la situación del paciente, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple.

Se han identificado casos de reactivación de VHB, tanto en ensayos clínicos como a través de la notificación espontánea, algunos con desenlace mortal. La reactivación generalmente ocurrió durante los 6 primeros meses de tratamiento; algunos pacientes continuaron el tratamiento con daratumumab una vez que la infección se había controlado con tratamiento antiviral. Por ello se recomienda:

- Realizar un cribado del VHB a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con daratumumab, así como a los pacientes actualmente en tratamiento de los que no se tiene esta información.
- En caso de que la serología sea positiva, vigilar estrechamente, durante el tratamiento y hasta seis meses después de finalizar el mismo, la aparición de cualquier síntoma o signo clínico indicativo de infección activa por el VHB y monitorizar los datos de laboratorio a criterio médico. Se considerará la posibilidad de consultar a un experto en hepatitis.
- Suspender daratumumab si se produce una reactivación del VHB, instaurando el tratamiento adecuado.
- La reanudación del tratamiento con daratumumab en pacientes cuya reactivación del VHB está adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.



## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### INFORMACIÓN DE RIESGOS

#### **Prolia® (▼Denosumab)**

#### **Posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento**

Prolia® (▼Denosumab) es un medicamento autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fracturas; para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas, y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides en adultos con riesgo elevado de fracturas.

Los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia de fracturas vertebrales múltiples y el incremento de riesgo observado en el subanálisis del estudio FREEDOM en pacientes con fractura previa, apuntan a un riesgo incrementado de éstas tras la suspensión del tratamiento.

Aunque no existe una caracterización completa de este riesgo y no se ha modificado la ficha técnica del medicamento, existe preocupación, por lo que la AEMPS ha tratado este tema en el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano con la participación de expertos en el tratamiento de la osteoporosis, con el objetivo de revisar la información disponible y valorar si se pueden establecer recomendaciones sobre el manejo de este posible riesgo. Por ello se recomienda:

- 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, consultando previamente con un especialista en el tratamiento de la osteoporosis.
- 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.
- Si se interrumpe el tratamiento con denosumab, seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica en relación a la estrategia terapéutica a seguir y llevar a cabo una vigilancia estrecha del paciente.

## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### INFORMACIÓN DE RIESGOS

## Uso de Elvitegravir/Cobicistat durante el embarazo

### Riesgo de fracaso terapéutico y transmisión de la infección VIH de madre a hijo

Elvitegravir es un antirretroviral inhibidor de la integrasa indicado, en combinación con otros antirretrovirales, para el tratamiento de la infección por el VIH-1. Se encuentra actualmente comercializado formando parte de dos combinaciones a dosis fijas: Genvoya (elvitegravir, cobicistat emtricitabina y tenofovir alafenamida) y Stribild (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil).

Cobicistat inhibe selectivamente la actividad de la isoenzima CYP3A del citocromo P450, potenciando la exposición sistémica a sustratos del CYP3A (como elvitegravir) que tienen una biodisponibilidad oral limitada y una vida corta.

Recientemente, el análisis de los datos farmacocinéticos de un estudio (IMPA-ACT P1026s International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials) ha mostrado en mujeres embarazadas una menor exposición a cobicistat y elvitegravir durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en comparación con el periodo posparto.

En base a estos datos y teniendo en cuenta que la reducción de la exposición a elvitegravir podría provocar fracaso virológico y mayor riesgo de transmisión de la infección por VIH de la madre al hijo, la AEMPS recomienda:

- No iniciar tratamiento con elvitegravir/cobicistat durante el embarazo.
- Cambiar a un régimen terapéutico alternativo en caso de embarazo.



## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### INFORMACIÓN DE RIESGOS

## Vitamina D

### Casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría

Los medicamentos que contienen vitamina D pueden producir hipercalcemia. Recientemente se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia casos de sobredosificación con preparados con colecalciferol en niños y calcifediol en adultos. Estos casos están relacionados con errores que se pueden producir tanto en la prescripción, como en la dispensación o en la administración del medicamento.

#### Casos de hipercalcemia en pediatría

Se han notificado casos graves de hipercalcemia en recién nacidos y lactantes, asociados a la utilización de colecalciferol. En todos estos casos se habían administrado a los niños dosis diarias muy superiores a las recomendadas para prevenir el déficit de vitamina D. Llama la atención que en algunos casos se utilizaba una presentación para adultos, no autorizada para su uso en pediatría.

Se recuerda que, para su uso en pediatría, colecalciferol como 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 ó 0,1 ml contienen 200 UI).
- Ampollas bebibles para administración cada 6-8 semanas según la edad del niño: Videsil® 25.0000 UI solución oral. Su uso debe reservarse para aquellos casos en los que no es posible la administración diaria.

Por otra parte, se dispone de soluciones orales de Deltius® y Thorens® en frascos unidosis de 2,5 ml, que contienen 25.000 UI y no están indicadas para niños; sólo están indicadas para adultos debido a su alta concentración.

#### Casos de hipercalcemia en adultos

Se han notificado casos graves de hipercalcemia en adultos asociados a la administración de calcifediol (comercializado como Hidroferol®). En todas las ocasiones el paciente había utilizado una pauta de administración con una frecuencia de dosificación mayor que la recomendada en la ficha técnica del producto.

La disponibilidad comercial de diversas presentaciones de calcifediol para adultos (Hidroferol®), con pautas de administración diferentes (diaria, semanal, mensual o única) puede contribuir a la aparición de estos errores con daño para el paciente. En particular, los errores más frecuentes se han debido a la utilización diaria de presentaciones que deben pautarse solamente una vez al mes.

Como recordatorio, se incluyen a continuación las presentaciones comercializadas de calcifediol para adultos (Hidroferol®):

- 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 ó ampolla bebible.
- Administración única: Hidroferol® choque 3 mg solución oral: 180.000 UI por ampolla bebible.

La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios:

#### Médicos prescriptores

- Seleccionar la presentación del medicamento adecuada para cada situación.
- Asegurarse de que en la receta aparecen anotados con claridad tanto la presentación, como la dosis por toma y la frecuencia de administración. Confirmar que se está administrando correctamente el producto en las visitas médicas sucesivas.
- En el caso de recién nacidos y lactantes: explicar con claridad a los padres, tutores o cuidadores la pauta de administración del medicamento prescrito y asegurarse de que se ha entendido correctamente.
- En el caso de adultos: explicar con claridad a los pacientes la pauta de administración del medicamento prescrito, haciendo especial hincapié en la frecuencia de administración del mismo, asegurándose de que el paciente la comprende.
- Explicar los riesgos derivados de la sobredosis de vitamina D e instruir acerca de los síntomas sugestivos de la misma.

#### Farmacéuticos

- Comprobar que la presentación y la frecuencia de administración son adecuadas para la situación, antes de la dispensación.
- En el momento de la dispensación, revisar con los padres/pacientes que conocen con exactitud la pauta posológica prescrita.

## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### RESTRICCIONES DE USO Y CONTRAINDICACIONES

## Fingolimod (▼Gilenya)

### Contraindicado en mujeres embarazadas y en aquellas que no usen medidas anticonceptivas eficaces

Fingolimod (▼Gilenya®) está indicado en monoterapia, como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa.

Recientemente, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado los datos disponibles sobre exposición durante el embarazo y sus efectos, identificándose lo siguiente:

- La exposición intrauterina a fingolimod duplica el riesgo de aparición de malformaciones congénitas mayores en el feto con respecto a este riesgo en la población general (prevalencia estimada del 2-3%).
- Las malformaciones congénitas notificadas con mayor frecuencia han sido: malformaciones cardíacas, como defectos en el septo auricular y ventricular y tetralogía de Fallot, anomalías renales y anomalías musculoesqueléticas.
- Estos nuevos datos confirman que es necesario evitar el embarazo con medidas anticonceptivas eficaces en las mujeres con capacidad reproductiva. Por ello:
- Se contraindica el uso de fingolimod durante el embarazo y en las mujeres con capacidad de gestación que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces.
- Antes del inicio del tratamiento en mujeres con capacidad de gestación, se debe confirmar la ausencia de embarazo e informar a las pacientes sobre el riesgo de malformaciones congénitas y las medidas anticonceptivas a adoptar.
- En caso de embarazo durante el tratamiento, este debe suspenderse, realizando un seguimiento estrecho de la gestación.



## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### RESTRICCIONES DE USO Y CONTRAINDICACIONES

#### Tofacitinib (▼Xeljanz)

#### Restricciones provisionales de uso por motivos de seguridad. Se contraindica el uso de 10 mg 2 veces al día en pacientes con alto riesgo de embolia pulmonar

Tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las quinasas Janus (JAK) actualmente autorizado para las siguientes indicaciones (ver ficha técnica de Xeljanz®):

- Artritis reumatoide y artritis psoriásica: En ambos tipos de artritis la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día.
- Colitis ulcerosa: La dosis recomendada es de 10 mg dos veces al día durante las primeras 8 semanas de tratamiento (fase de inducción), seguida de 5 mg dos veces al día (fase de mantenimiento).

Los resultados preliminares de un ensayo clínico en curso han mostrado un incremento del riesgo de embolismo pulmonar (EP) y de mortalidad global en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o mayores y al menos un factor de riesgo cardiovascular, tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día. Por este motivo se ha iniciado una revisión del balance beneficio-riesgo de tofacitinib (Xeljanz®) en sus indicaciones autorizadas y se han introducido las siguientes restricciones de uso de manera provisional:

- Se contraindica el uso de tofacitinib 10 mg, 2 veces al día, en pacientes que presenten uno o más de los siguientes factores de riesgo para EP: insuficiencia cardíaca, trastornos hereditarios de la coagulación, antecedentes personales de tromboembolismo venoso (ya sea trombosis venosa profunda o embolia pulmonar), uso de anticonceptivos hormonales combinados o de terapia hormonal sustitutiva, neoplasia, o cirugía mayor reciente.
- Adicionalmente, se deberán considerar otros factores de riesgo como obesidad (IMC>30), tabaquismo, edad o que estén inmovilizados para el tratamiento con tofacitinib 10 mg, 2 veces al día.
- Los pacientes actualmente en tratamiento con tofacitinib 10 mg, 2 veces al día, deberán consultar con su médico y aquellos de alto riesgo de EP deberán cambiar el tratamiento a otra alternativa terapéutica.
- En pacientes con AR y AP deberá utilizarse tofacitinib exclusivamente a la dosis autorizada para el tratamiento de dichas patologías: 5 mg 2 veces al día.
- En todos los pacientes en tratamiento con tofacitinib, con independencia de su indicación, se debe realizar un seguimiento para detectar signos y síntomas sugestivos de embolia pulmonar, instruyéndoles para que soliciten atención médica de inmediato si experimentan dichos síntomas.
- Se recomienda a los pacientes no suspender el tratamiento ni cambiar la dosis del medicamento sin consultar previamente con su médico.

## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### RESTRICCIONES DE USO Y CONTRAINDICACIONES

## Alemtuzumab (Lemtrada®)

### Restricciones de uso provisionales por motivos de seguridad

Alemtuzumab (Lemtrada®) es un anticuerpo monoclonal autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética (ver ficha técnica de Lemtrada ).

Recientemente, en la revisión periódica de los datos de seguridad de alemtuzumab, se han identificado reacciones adversas graves algunos de ellos mortales. Entre ellas:

- Condiciones de tipo inmunológico: daño hepático incluyendo elevación de transaminasas y hepatitis autoinmune, en algunos casos con desenlace mortal, así como linfocitosis hemofagocítica. Esta última puede aparecer desde unos meses hasta cuatro años después del inicio del tratamiento con alemtuzumab.
- Reacciones adversas cardiovasculares con una relación temporal estrecha con la perfusión de alemtuzumab (entre 1 y 3 días tras la misma): casos de hemorragia pulmonar alveolar, infarto de miocardio, ictus (isquémico y hemorrágico), disección arterial cervicocefálica.

La gravedad de los casos identificados ha motivado el inicio de una revisión detallada de la información disponible a nivel europeo, con el fin de determinar si es necesario modificar las condiciones en las que este medicamento está autorizado.

Hasta que esta revisión se lleve a cabo, se han adoptado medidas provisionales restringiendo la indicación autorizada para tratamientos que se inicien a partir de ahora a: "Pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido, al menos, dos tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) o para los que el tratamiento con cualquier otro TME esté contraindicado o no sea adecuado".

En los pacientes actualmente en tratamiento se recomienda:

- Monitorizar las constantes vitales antes y durante la perfusión de alemtuzumab. En el caso de aparición de cambios clínicamente significativos, suspender la perfusión.
- Monitorizar la función hepática durante el tratamiento. En caso de aparición de sintomatología o valores analíticos alterados, valorar cuidadosamente la readministración del medicamento.
- Evaluar con urgencia a los pacientes que desarrollen sintomatología que pudiera estar relacionada con linfocitosis hemofagocítica.
- Informar a los pacientes tratados con alemtuzumab sobre los signos y síntomas de daño hepático, enfermedad cardiovascular o linfocitosis hemofagocítica para que en caso de su aparición busquen atención médica inmediata.

## **NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS**

### **RESTRICCIONES DE USO Y CONTRAINDICACIONES**

## **Soluciones de hidroxietil-almidón**

### **Inicio del programa de acceso controlado**

Con fecha 16 de abril de 2019, la AEMPS informó sobre la implantación del programa de acceso controlado para las soluciones de hidroxietil almidón.

A partir de esta fecha, el suministro de estos medicamentos se realiza únicamente a los centros sanitarios validados y únicamente pueden prescribir estos medicamentos los médicos que hayan realizado una sesión informativa online.

Cada centro sanitario designa un profesional sanitario que coordine este programa. El coordinador se responsabiliza de facilitar la información sobre el programa de acceso controlado y la necesidad de realizar la sesión informativa a los servicios que utilicen estos medicamentos, trabajando de forma coordinada con el Servicio de Anestesia y Reanimación, el Servicio de Farmacia Hospitalaria y el Servicio de Farmacología Clínica.

El servicio de farmacia del centro debe conocer los servicios clínicos en los que existen médicos validados para prescribir estos medicamentos. Además, debe firmar y enviar a los laboratorios titulares por correo electrónico (hea@pac-es.es) una carta estándar por la que se compromete a desarrollar las actividades indicadas. Este es un requisito indispensable para el suministro de estos medicamentos.

La carta estándar de compromiso la facilitan los laboratorios titulares a la Gerencia del hospital/centro sanitario; pero también puede descargarse de la página web de la AEMPS (sección CIMA ).

Es responsabilidad de los servicios clínicos/médicos prescriptores el uso de las soluciones de HEA dentro de las condiciones de uso autorizadas.

La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios la obligación de cumplir estrictamente las condiciones de uso autorizadas para las soluciones de hidroxietil almidón, especificadas en las fichas técnicas correspondientes.





## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### RESTRICCIONES DE USO Y CONTRAINDICACIONES

## Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica

### Nuevas restricciones de uso

Las quinolonas y fluoroquinolonas son antibióticos ampliamente utilizados para el tratamiento de un amplio espectro de infecciones bacterianas. De acuerdo con los datos de consumo de 2017, es una de las familias de antibióticos más utilizada en el ámbito extrahospitalario (8,83% de las DHD del total de antibióticos).

En España, actualmente están disponibles ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino y ácido pipemídico.

Recientemente, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) europeo ha evaluado el impacto de algunas reacciones adversas asociadas a este grupo que son incapacitantes, de duración prolongada, potencialmente irreversibles y que afectan a los sistemas nervioso y musculoesquelético (puede consultarse el resumen sobre la audiencia pública realizada en [\[1\]](#)).

Entre las reacciones adversas que afectan al sistema musculoesquelético se encuentran: tendinitis, rotura tendinosa, mialgia, debilidad muscular, artralgia y edema articular. Entre las que implican al sistema nervioso: neuropatía periférica, psicosis, ansiedad, insomnio, depresión, alucinaciones, pensamientos autolíticos, confusión, alteraciones de la audición o la visión, o de los sentidos del gusto y el olfato.

Tras la evaluación de la relación beneficio-riesgo de este grupo farmacológico, se ha concluido que estas RAM afectan a todas las quinolonas y fluoroquinolonas, constituyendo un efecto de clase, por lo que se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Debido a la gravedad de las reacciones observadas y teniendo en cuenta que pueden producirse en personas previamente sanas, cualquier prescripción de antibióticos quinolónicos o fluoroquinolónicos deberá realizarse tras una cuidadosa valoración de su relación beneficio-riesgo.
- Utilizar quinolonas o fluoroquinolonas para el tratamiento de infecciones leves o moderadamente graves exclusivamente cuando otros antibióticos recomendados no resulten eficaces o no sean tolerados.
- Para los pacientes con infecciones graves por bacterias sensibles, este tipo de antibióticos continúa siendo una importante opción terapéutica.
- Indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento con este tipo de antibióticos y acudan al médico, en caso de que aparezcan síntomas relacionados con las reacciones adversas descritas.
- Tener presente que los pacientes de edad avanzada, trasplantados o en tratamiento con corticoides presentan un mayor riesgo de sufrir lesiones tendinosas tras la administración de quinolonas y fluoroquinolonas.

Se recomienda suspender la autorización de comercialización de ácido nalidixico, cinoxacina, flumequina (no comercializados en España) y de ácido pipemídico en toda la Unión Europea, puesto que no conservan ninguna indicación para la que el balance beneficio-riesgo resulte favorable.

Es importante recordar que la resistencia a los antibióticos representa un grave problema de salud pública, siendo el consumo de antibióticos un factor clave en el desarrollo y la propagación de las mismas.

## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### NUEVAS MEDIDAS Y RECOMENDACIONES

## La AEMPS recuerda cómo conservar los medicamentos en verano

La AEMPS recuerda la importancia de seguir cinco sencillos consejos sobre la conservación de medicamentos en caso de ola de calor:



### ¿Cómo puedo conservar los medicamentos en verano?

CONSEJOS DE LA AEMPS PARA LA PRESERVACIÓN DE MEDICAMENTOS EN OLAS DE CALOR

**1**



Las instrucciones de conservación de los medicamentos se pueden consultar siempre en su prospecto

**2**



Los medicamentos a conservar entre +2°C y +8°C deben estar siempre en nevera

**3**



Algunas formas farmacéuticas como cremas, óvulos o supositorios son más sensibles al calor. Si al abrirlas su aspecto ha cambiado, no las utilice

**4**



Los medicamentos a conservar a no más de 30°C no se degradan en una ola de calor porque:

- a) Las temperaturas superiores a 40°C en España son puntuales, no constantes
- b) Los lugares recomendados para almacenarlos son sitios frescos y secos. En esos lugares la temperatura siempre es menor

**5**



Nunca se deben conservar medicamentos en maletas a pleno sol




[www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)



## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### NUEVAS MEDIDAS Y RECOMENDACIONES

#### Metotrexato

#### Nuevas medidas para evitar reacciones adversas por errores en su administración

Metotrexato es un inmunosupresor utilizado para el tratamiento de diversas patologías de tipo oncológico y también de tipo inflamatorio y autoinmune. Se encuentra disponible para su administración oral y parenteral. La dosis y frecuencia de administración varía según la indicación, siendo semanal y no diaria para el tratamiento de las patologías inflamatorias y de algunas oncológicas.

En España, a lo largo de los años, se han notificado casos de errores en los que el paciente ha recibido una dosis diaria en vez de semanal, que han tenido consecuencias graves para el paciente, ocasionándole la muerte en algunos casos. La AEMPS ha informado en diversas ocasiones sobre estos errores y ha actualizado en varias ocasiones las advertencias a profesionales sanitarios y pacientes sobre este riesgo en las fichas técnicas, prospectos y envases de metotrexato de administración oral (ver notas informativas de la AEMPS: [MUH \(FV\) 7/2016](#), [MUH \(FV\) 11/2011](#), [MUH \(FV\) 2004/04](#)).

A pesar de ello, se han seguido notificando casos de errores de administración diaria en vez de semanal.

Acaba de finalizar una revisión de este tema a nivel europeo, en la que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) y se ha concluido que se deben introducir nuevas medidas para minimizar este riesgo, comunes para todos los países de la UE, reforzando las ya adoptadas en algunos de ellos.

Por este motivo se reforzarán de nuevo las advertencias en la información de estos medicamentos (ficha técnica y prospecto) y se incluirán en todos los países advertencias específicas en los envases para insistir en la administración semanal de metotrexato según la patología para la que se utilice. Además, se elaborarán materiales informativos de prevención de riesgos que puedan ayudar a los profesionales sanitarios que atienden al paciente a informarle detalladamente en caso de que necesite una pauta semanal. Asimismo, se incluirá en los envases de las presentaciones orales de metotrexato una tarjeta de información para el paciente (adicional al prospecto).

Adicionalmente a estas recomendaciones, la AEMPS está valorando otras medidas, concretamente la identificación “semanal” junto al nombre en aquellos medicamentos con metotrexato que únicamente tengan indicaciones con esta pauta de administración.

## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### NUEVAS MEDIDAS Y RECOMENDACIONES

#### Febuxostat

### No recomendado en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular

Febuxostat es un inhibidor potente y selectivo de la xantina oxidasa (XO), reduce los niveles de ácido úrico en sangre. En España se encuentran comercializados diversos medicamentos que contienen febuxostat.

Sus indicaciones autorizadas son las siguientes:

- Tratamiento de la hiperuricemia crónica en adultos en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa). Dosis recomendada de 80 mg/día.
- Prevención y el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes adultos sometidos a quimioterapia para neoplasias hematológicas malignas con un riesgo de intermedio a alto de Síndrome de Lisis Tumoral (SLT). Dosis recomendada de 120 mg/día.

El ensayo clínico CARES (*Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities*), que compara el riesgo cardiovascular del tratamiento con febuxostat y con alopurinol, muestra un aumento significativo del riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con febuxostat comparado con los pacientes tratados con alopurinol.

Por ello 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.



## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### NUEVAS MEDIDAS Y RECOMENDACIONES

## Anticoagulantes orales directos

### No recomendados en pacientes con síndrome antifosfolípido y antecedentes de trombosis

Los resultados de un estudio (*ASTRO-APS-Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis among patients with Antiphospholipid Syndrome*) indican que la administración de rivaroxaban (▼Xarelto) incrementa el riesgo de eventos trombóticos en pacientes con síndrome antifosfolípido y antecedentes de trombosis en comparación con warfarina. Este riesgo también podría estar aumentado con el uso de otros anticoagulantes orales directos: apixaban (Eliquis), dabigatran etexilato (Pradaxa) y edoxaban (▼Lixiana).

Como consecuencia, no se recomienda el uso de anticoagulantes orales directos en pacientes con Síndrome Antifosfolípido y antecedentes personales de trombosis, especialmente si son positivos a los tres anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína.

En aquellos pacientes con síndrome antifosfolípido (especialmente si son positivos a los tres anticuerpos citados), que estén tomando rivaroxaban, apixaban, edoxaban o dabigatran etexilato 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.



## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### NUEVAS MEDIDAS Y RECOMENDACIONES

## Metamizol y riesgo de agranulocitosis

Metamizol es un analgésico y antipirético indicado en dolor agudo post-operatorio o post-traumático, dolor de tipo cólico, dolor de origen tumoral y fiebre alta que no responde a otros antitérmicos ([ficha técnica de los medicamentos con metamizol](#)).

El riesgo de agranulocitosis o neutropenia asociado a metamizol es conocido. Aunque es una RAM de frecuencia muy baja, es grave y puede ser mortal.

La AEMPS ha revisado recientemente los casos de agranulocitosis asociada a metamizol con motivo de la notificación reciente al Sistema Español de Farmacovigilancia de casos de agranulocitosis, particularmente en pacientes de origen británico. Además se han revisado datos sobre el consumo de metamizol en España, el cual ha aumentado significativamente, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Tras esta revisión la AEMPS recuerda que los medicamentos que contienen metamizol son medicamentos sujetos a prescripción y recomienda:

Utilizar metamizol solo para tratamientos de corta duración a las dosis mínimas eficaces, vigilando la aparición de sintomatología indicativa de agranulocitosis. Si es necesario un tratamiento prolongado, realizar controles hematológicos periódicos incluyendo fórmula leucocitaria.

Antes de prescribir metamizol, llevar a cabo una anamnesis detallada para evitar su uso en pacientes con factores de riesgo de agranulocitosis.

Informar al paciente de que interrumpa el tratamiento en casos de aparición de signos o síntomas sugestivos de agranulocitosis.

No utilizar metamizol en pacientes en los que no sea posible realizar controles (p. ej. población flotante).

