

▶ Farmacovigilancia en tiempos de COVID >02

▶ Campaña MedSafetyWeek 2020 >07

▶ Otra información de interés >09

▶ Notas informativas de seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) >11

# FARMACOVIGILANCIA EN TIEMPOS DE COVID

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) ha marcado de forma inesperada nuestra vida. Al inicio del año 2020 nos enfrentábamos a un virus desconocido y potencialmente devastador por su vertiginosa propagación, impredecible pronóstico y la incertidumbre sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos utilizados para combatirlo.

En esta situación de crisis sanitaria, en principio no existía ningún medicamento autorizado para COVID-19, hasta julio de 2020 cuando se autoriza la comercialización de remdesivir. Por este motivo se comenzaron a utilizar medicamentos ya autorizados en otras indicaciones, algunos de ellos con una posología de administración diferente a la autorizada, como en el caso de hidroxiclороquina. Lo cierto es que las características basales de los pacientes con COVID-19 diferían notablemente de las de pacientes que habitualmente utilizan estos fármacos en indicaciones autorizadas, por lo que era previsible que el perfil de reacciones adversas fuera también diferente.

En general, la información disponible sobre la seguridad de los medicamentos en las condiciones de uso al margen de los términos de la autorización es muy escasa. Por dicho motivo, se considera imprescindible generar, de manera precoz, información sobre la seguridad de todos los medicamentos que se utilizan para la COVID-19.

El Sistema Español de Farmacovigilancia, del que forma parte el Centro de Farmacovigilancia de Navarra, fue consciente, desde el inicio de la pandemia, de la necesidad de realizar un seguimiento estrecho de las sospechas de reacciones adversas notificadas con fármacos considerados estrategias terapéuticas potenciales para la infección de SARS-CoV-2.

Para la realización de este seguimiento se creó el Grupo de Trabajo para el seguimiento de casos de sospechas de reacciones notificadas en tratamientos para infección por SARS-CoV-2, en el que participan los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia de Navarra, Andalucía, Canarias, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, Murcia, País Vasco y la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).



Como resultado del seguimiento hemos elaborado un documento de [Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19](#) que proporciona información global acumulada. Este documento está sometido a una revisión y actualización constante y se difunde de forma periódica (mensual) a través de la página web de la AEMPS. Este documento también está disponible en la web del [Centro de Farmacovigilancia de Navarra](#).

## Resumen de las reacciones adversas más relevantes notificadas desde el 1 de marzo hasta el 1 de noviembre

La metodología de búsqueda que se ha llevado a cabo para elaborar este informe es la explotación de la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas, denominada FEDRA. Esta base de datos recoge todos los casos que los profesionales de salud o la ciudadanía notifican en España, bien sea a través de su centro autonómico de farmacovigilancia, o a través de la industria farmacéutica.

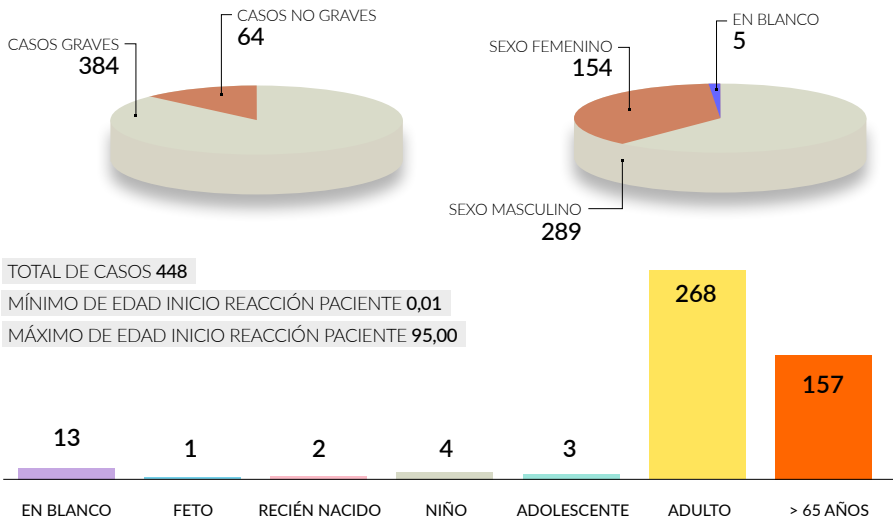
Hasta el 1 de noviembre de 2020 se han registrado en FEDRA un total de 448 casos de sospechas de reacciones adversas con tratamientos utilizados en pacientes diagnosticados de COVID-19. De los 448 casos, 358 (80%) proceden de la notificación directa a los Centros Autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H) y el 20% restante a través de la industria farmacéutica. La mayoría han sido comunicados a través de la notificación de los profesionales sanitarios y solo el 13% proceden de estudios observacionales. De los 448 casos, 154 (34%) se han comunicado por un hospital con un sistema de farmacovigilancia activa que revisa resultados analíticos para detectar posibles reacciones adversas, lo que explica que algunas reacciones adversas referentes a pruebas de laboratorio estén sobrerrepresentadas, como ocurre con los trastornos hepáticos.

La mayoría de los casos corresponden a varones (65%) y el grupo de edad más numeroso corresponde a los adultos (60%). De los 448 casos registrados en el periodo, 384 (86%) fueron considerados graves.

Generalmente los pacientes con COVID-19 reciben combinaciones de varios medicamentos y se pueden considerar sospechosos de haber producido la reacción adversa a todos ellos, sólo a algunos o incluso a otros medicamentos que el paciente estuviera tomando. En algunas ocasiones las reacciones adversas se producen debido a la interacción de varios medicamentos que el paciente está recibiendo.



**Figura 1.** Distribución de los casos notificados en función de la gravedad, sexo o grupo de edad del paciente.



Todas las notificaciones con fármacos utilizados en COVID-19 son revisadas, incluyéndose en este informe aquellos medicamentos que se han considerado de interés en algún momento de la pandemia y que acumulan más de 5 casos, esto es: remdesivir, tocilizumab, glucocorticoides, heparinas, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir e interferón beta 1b. Globalmente corresponden al 94% de los 448 casos recibidos en pacientes diagnosticados de COVID-19.

Los 448 casos describen 915 términos de reacciones adversas, ya que un mismo caso puede contener varios términos de reacción adversa.

En la tabla se detalla el número total de reacciones adversas notificadas con cada fármaco. La mayoría de los casos con hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir como fármacos sospechosos ocurrieron en los meses de marzo y abril.

## Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19 (actualizado a 13 de noviembre de 2020)

- ▶ Remdesivir
- ▶ Tocilizumab
- ▶ Glucocorticoides
- ▶ Heparinas
- ▶ Hidroxicloroquina
- ▶ Lopinavir / Ritonavir
- ▶ Interferón beta-1B



## Conclusiones

- Esta revisión es eminentemente descriptiva. En las notificaciones de sospecha de reacción adversa, no hay certeza de que el fármaco sospechoso haya causado la reacción adversa. La evaluación de la causalidad es especialmente difícil en el caso de los medicamentos utilizados para el tratamiento de COVID-19, debido a la posible contribución de la enfermedad de base, los datos limitados sobre los medicamentos utilizados en esta enfermedad y la proporción elevada de tratamientos en los que se combinan varios medicamentos para la COVID con otros fármacos concomitantes y pueda haber una interacción. Por este motivo, en la mayoría de los casos, no se puede realizar una evaluación individual de la causalidad entre el fármaco y las reacciones adversas.
- La acumulación de los casos notificados no puede ser utilizada para calcular la incidencia de una reacción adversa o para estimar la probabilidad de su aparición con un medicamento. La evaluación global de todos los casos notificados tiene como objetivo, únicamente, la identificación de potenciales riesgos no conocidos o de cambios en la forma de presentación de riesgos ya conocidos. La Farmacovigilancia es el sistema más ágil para poder detectar nuevos riesgos en el menor tiempo posible.
- En esta situación de pandemia y, teniendo en cuenta la escasa evidencia de los medicamentos utilizados para COVID-19, es de sumo interés la notificación de cualquier reacción adversa detectada, por lo que animamos a los profesionales de salud a notificar.
- Agradecemos a todos los profesionales de salud que notifican sospechas de reacciones adversas por el importante esfuerzo que supone en esta situación de crisis sanitaria.



# CAMPAÑA MedSafetyWeek 2020

El Centro de Farmacovigilancia de Navarra se ha adherido un año más a la campaña MedSafetyWeek 2020.

Se trata de una campaña internacional en la que participan las autoridades reguladoras de medicamentos de 75 países, entre las que se encuentra la AEMPS, así como comunidades autónomas, entre ellas la Comunidad Foral de Navarra, asociaciones de pacientes, sociedades científicas, centros sanitarios e instituciones públicas de toda España. El lema de este año es “Cada notificación cuenta”, el objetivo es dar visibilidad a las reacciones adversas a medicamentos y a la importancia que tiene notificarlas.



The main graphic features a dark blue background with the hashtag #MedSafetyWeek in large white text. Above the text, a blue character is riding a bicycle with a yellow character on the back. Below the text, a yellow character is floating in a pink inflatable ring. To the right of the main graphic is a small blue icon of a house with an upward arrow.



Three video thumbnails for the Castellano version: a yellow character in a pink ring, a blue character on a bicycle with a yellow character on the back, and a yellow character in a white coat with a plus sign.

CASTELLANO



Three video thumbnails for the Euskera version: a yellow character in a pink ring, a blue character on a bicycle with a yellow character on the back, and a yellow character in a white coat with a plus sign.

EUSKERA

La campaña tuvo lugar entre los días 2 y 8 de noviembre. En la página web del Centro de Farmacovigilancia de Navarra, así como en redes sociales, se publicó información sobre la campaña y diferentes vídeos divulgativos en castellano y en euskera.

## CADA NOTIFICACIÓN CUENTA

Notificar reacciones adversas de medicamentos consigue que los medicamentos sean más seguros para todos y ayuda a proteger la Salud Pública.

Consulta siempre con tu profesional sanitario si sospechas que has sufrido una reacción adversa a un medicamento. Notifícalo a tu profesional sanitario o directamente al [Centro de Farmacovigilancia de Navarra](#) o en el sitio web <http://www.NotificaRAM.es/>

## POR TU SEGURIDAD

Notifica todas las reacciones adversas a medicamentos, especialmente si has empezado a tomar uno nuevo. Estas notificaciones generan que haya más información de seguridad disponible sobre ellos.

Es especialmente relevante notificar las reacciones adversas asociadas a medicamentos usados para la COVID-19, con el objetivo de generar de forma precoz conocimiento sobre la seguridad de estos tratamientos.

Consulta siempre a tu profesional sanitario cuando vayas a tomar medicamentos.





# OTRA INFORMACIÓN DE INTERÉS

## LA OMS RECOMIENDA NO UTILIZAR REMDESIVIR EN PACIENTES CON COVID-19

La OMS publicó el 20 de noviembre la recomendación condicional de no utilizar remdesivir en pacientes hospitalizados, independientemente de la gravedad de la enfermedad, ya que actualmente no hay evidencia de que remdesivir mejore la supervivencia o el pronóstico de la enfermedad en estos pacientes.

[Más información](#)

## EL PRAC CONFIRMA LA ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE CLOROQUINA O HIDROXICLOROQUINA Y EL RIESGO DE TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y COMPORTAMIENTO SUICIDA

El comité de seguridad de la EMA (PRAC) ha recomendado el 27 de noviembre actualizar la ficha técnica y prospecto de todos los medicamentos que contienen cloroquina o hidroxiclороquina, tras una revisión de todos los datos disponibles que confirman una asociación entre el uso de estos medicamentos y el riesgo de trastornos psiquiátricos y comportamiento suicida.

La cloroquina y la hidroxiclороquina están autorizadas en la UE para el tratamiento de determinadas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide y el lupus, así como para la profilaxis y el tratamiento de la malaria. No están autorizados para el tratamiento de COVID-19, pero ambos medicamentos se han utilizado como tratamiento no indicado en la ficha técnica en pacientes con la enfermedad. Sin embargo, la cloroquina y la hidroxiclороquina no han mostrado ningún efecto beneficioso en el tratamiento de COVID-19 en grandes ensayos clínicos aleatorizados.

Esta revisión fue motivada por la detección, por parte del Grupo de Trabajo para el seguimiento de casos de sospechas de reacciones notificadas en tratamientos para infección por SARS-CoV-2, de seis casos de trastornos psiquiátricos en pacientes con COVID-19. La Agencia Española de Medicamentos, informó a la EMA de estos casos que tuvieron lugar con dosis de hidroxiclороquina superiores a las autorizadas. Se conocía que cloroquina e hidroxiclороquina, incluso utilizadas en dosis aprobadas para indicaciones autorizadas,



pueden causar un amplio espectro de trastornos psiquiátricos. Los trastornos psicóticos y el comportamiento suicida se enumeran en la ficha técnica de algunos medicamentos que contienen cloroquina o hidroxiclороquina como reacciones adversas raras o reacciones adversas que ocurren con una frecuencia desconocida.

La revisión confirma que se han producido trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden ser graves, tanto en pacientes con problemas de salud mental previos como sin ellos. En base a los datos disponibles, la revisión mostró que, para hidroxiclороquina, las reacciones adversas pueden ocurrir en el primer mes después del inicio del tratamiento. Para cloroquina, no había datos suficientes para establecer un marco de tiempo claro.

El PRAC recomienda actualizar la información de la ficha técnica y prospecto de estos medicamentos para brindar mejor información a los profesionales de la salud y a los pacientes sobre el riesgo de comportamiento suicida y trastornos psiquiátricos.

Los pacientes que utilicen cloroquina o hidroxiclороquina que experimenten problemas de salud mental (por ejemplo, pensamientos irracionales, ansiedad, alucinaciones, sensación de confusión o depresión, incluidos pensamientos de autolesión o suicidio) u otras personas a su alrededor que noten estos efectos secundarios, deben comunicarse con un profesional de salud inmediatamente.

**La detección de esta señal viene a corroborar que la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas es el método más ágil para poder detectar nuevos riesgos de forma precoz. Además, confirma la importancia que tiene una revisión estrecha de las notificaciones recibidas en tiempo real y, sobre todo, pone en valor la notificación de los profesionales sanitarios que, en una situación tan compleja y de urgente actividad, han sacado tiempo suficiente para comunicarnos los casos. Estamos orgullosos porque su esfuerzo, y el nuestro, han tenido resultado.**

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

- ▶ Fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado: riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca.
- ▶ Errores en la reconstitución y administración de los medicamentos con leuprorelina de liberación prolongada en el tratamiento del cáncer de próstata.
- ▶ Cloroquina/Hidroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19.
- ▶ Fingolimod (▼Gilenya): nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de daño hepático.

## ACTUALIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE AUTORIZACIÓN Y RECOMENDACIONES

- ▶ Dolutegravir y riesgo de defectos del tubo neural: actualización de la información sobre su uso durante el embarazo.
- ▶ Dimetilfumarato (Tecfidera®): nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- ▶ Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19.
- ▶ Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa.

## RESTRICCIONES DE USO Y CONTRAINDICACIONES

- ▶ Domperidona\*: supresión de la indicación en pediatría y recordatorio de las contraindicaciones en adultos y adolescentes.



## SUSPENSIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN

- ▶ El PRAC recomienda revocar la autorización de comercialización de Esmya® (acetato de ulipristal 5 mg comprimidos) debido al riesgo de daño hepático grave.
- ▶ ▼Picato (Ingenol Mebutato): suspensión de comercialización como medida de precaución mientras finaliza la evaluación europea en curso.



# 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>

## FARMACOVIGILANCIA EN TIEMPOS DE COVID

### SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS CON TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN COVID-19 (ACTUALIZADO A 13 DE NOVIEMBRE DE 2020)

## Remdesivir

Con fecha 9 de julio de 2020, la EMA emitió una autorización de comercialización condicional para remdesivir (Veklury®)<sup>5</sup> para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes (mayores de 12 años con un peso superior a los 40 kg) con neumonía y que requieran oxígeno suplementario<sup>5</sup>.

El 28 de julio de 2020 la AEMPS emitió una nota informativa sobre el tratamiento con remdesivir de pacientes con COVID-19 en la que recomienda priorizar su uso para tratamientos con una duración máxima de 5 días en pacientes con COVID-19 hospitalizados que requieran oxígeno suplementario, pero no ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea<sup>6</sup>. Para el resto de situaciones, sigue siendo necesario generar una mayor evidencia científica, por lo que es recomendable que se utilice dentro del marco de estudios clínicos. Con anterioridad a esta fecha, las notificaciones recibidas proceden principalmente de la utilización que se ha realizado a través de las autorizaciones por uso compasivo.

### Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificadas

Desde el inicio del seguimiento (1 de marzo de 2020) se han notificado 44 casos, 11 de ellos a partir del último informe (datos acumulados hasta el 27 de septiembre de 2020). En 30 de los 44 casos, remdesivir figura como único fármaco sospechoso.

De los 44 casos, la mayoría correspondían a adultos varones y 34 (77%) se consideraron graves.

Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o sistema:

Figura 2. Distribución de los casos por órgano o sistema.

HEPATOBILIARES	20
TRASTORNOS GENERALES	6
DERMATOLÓGICAS	5
EXPLORACIONES	5
LESIONES, INTOXICACIONES	5
SISTEMA NERVIOSO	5
GASTROINTESTINALES	4
METABÓLICAS	4
VASCULARES	4
INFECCIOSAS	2
PROC. MÉDICOS	2
PSIQUIÁTRICAS	2
RENALES	2
RESPIRATORIAS	2
SANGUÍNEAS	2
CARDÍACAS	1
EMBARAZO, PUERPERIO	1

Los 44 casos describen 80 términos de reacciones adversas. Los trastornos hepatobiliares han sido los más frecuentemente notificados (20 casos, 45%).

### Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes

#### Trastornos hepatobiliares

De los 44 casos, 25 (57%) fueron alteraciones hepáticas, incluyendo 26 términos de reacciones adversas algunos de ellos codificados como alteraciones de enzimas hepáticas: hepatitis (9), hipertransaminasemia (6), lesión hepatocelular (4), transaminasas elevadas (3), trastorno hepático (1), alanina aminotransferasa elevada (1), aspartato aminotransferasa elevada (1), gammaglutamiltransferasa elevada (1).

La mayoría de los casos correspondieron a varones adultos y se consideraron graves 20 casos (80%). De los 25 pacientes, 10 estaban recuperándose en el momento de la notificación, 6 ya recuperados, 3 no recuperados y en 6 se desconoce el desenlace.

En 8 de los 20 casos figuran como sospechosos otros tratamientos que también pueden originar alteraciones hepáticas.

Las alteraciones hepáticas están referenciadas en la ficha técnica de Veklury®<sup>5</sup>, medicamento que contiene remdesivir, y son actualmente el efecto adverso más frecuentemente notificado.

Durante la infección COVID-19, se ha observado la aparición de daño hepático con una incidencia entre 15% y 53%, manifestándose principalmente con incremento de transaminasas acompañado de discretas elevaciones de la bilirrubina<sup>7</sup>.

#### Trastornos renales

De los 44 casos, 2 (5%) fueron trastornos renales: un fracaso renal e hipotensión con desenlace desconocido y otro caso en combinación con otros fármacos sospechosos de lesión renal aguda y agitación con desenlace mortal.

En la ficha técnica se indica la necesidad de determinar la tasa de filtrado glomerular de los pacientes antes de comenzar el tratamiento y durante el mismo cuando se considere clínicamente adecuado. No se debe utilizar remdesivir en pacientes con una tasa de filtrado glomerular <30 ml/min.

La toxicidad renal grave se ha observado en estudios en animales y el plan de gestión de riesgos de Veklury® considera la toxicidad renal como un riesgo potencial importante<sup>8</sup>. Actualmente se está revisando el potencial riesgo de remdesivir y fallo renal agudo<sup>9</sup>.

#### Trastornos pancreáticos

Se han notificados 2 casos graves de alteraciones pancreáticas: 1 pancreatitis sin manifestaciones clínicas en una mujer de 64 años (en combinación con dexametasona) y 1 caso de hiperamilasemia en un varón de 55 años. Ambos casos se recuperaron con la retirada del remdesivir.

Las alteraciones pancreáticas no están recogidas en la ficha técnica de Veklury®. La infección por SARS-CoV-2 se ha relacionado con la existencia de daño pancreático leve o elevación de enzimas pancreáticas<sup>10</sup>.

5. Ficha técnica del medicamento.

6. Nota informativa MUH 20/2020: Recomendaciones para el tratamiento con remdesivir de pacientes con COVID-19. Publicado 28 de julio de 2020.

7. Xu L. et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver International. 2020;00:1-7. doi: 10.1111/liv.14435.

8. EU Risk Management Plan for Remdesivir.

9. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28 September - 1 October 2020.

10. Wang F et al, Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. Gastroenterology. 2020 Jul;159(1):367-370.

## FARMACOVIGILANCIA EN TIEMPOS DE COVID

### SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS CON TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN COVID-19 (ACTUALIZADO A 13 DE NOVIEMBRE DE 2020)

## Tocilizumab

Se recomienda su uso únicamente en el contexto de ensayos clínicos o bajo protocolos definidos que permitan generar evidencias sólidas acerca de su eficacia clínica en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.

### Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados

Desde el inicio del seguimiento (1 de marzo de 2020) se han notificado 90 casos. A partir del último informe (datos acumulados hasta el 27 de septiembre de 2020) se han notificado 7 casos. En 17 de los 90 casos, el tocilizumab figura como único fármaco sospechoso.

De los 90 casos, la mayoría correspondieron a adultos varones y 89 (99%) se consideraron graves.

### Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o sistema

Los 90 casos describen 181 términos de reacciones adversas. Los trastornos hepatobiliares han sido los más frecuentemente notificados (49 casos, 54%), seguido de los trastornos hematológicos (31 casos, 34%) y gastrointestinales (17 casos, 12%).

Figura 3. Distribución de los casos por órgano o sistema.

HEPATOBILIARES	49
SANGUÍNEAS	31
GASTROINTESTINALES	17
TRASTORNOS GENERALES	16
RESPIRATORIAS	8
CARDÍACAS	7
DERMATOLÓGICAS	6
INFECCIOSAS	5
LESIONES, INTOXICACIONES	4
METABÓLICAS	4
VASCULARES	3
RENALES	2
EXPLORACIONES	1
PSIQUIÁTRICAS	1
SISTEMA NERVIOSO	1

### Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes

#### Trastornos hepatobiliares

De los 90 casos, 50 (56%) fueron alteraciones hepáticas, que incluyen 54 términos de reacciones adversas: hepatitis (40), hepatitis agudas (4), hiperbilirrubinemias (3), hipertransaminasemias (3), hepatitis tóxica (1), lesión hepática mixta (1), lesión hepática sin especificar (1) y prueba de función hepática anormal (1).

Todos los casos se consideraron graves y la mayoría correspondieron a varones adultos. De los 50 pacientes, 26 estaban recuperándose en el momento de la notificación, 7 se habían recuperado, 3 no estaban recuperados y 2 pacientes fallecieron. No se conoce el desenlace de 13 pacientes.

En todos los casos, excepto en uno, figuran otros tratamientos para la infección por COVID-19 que también pueden originar alteraciones hepáticas.

La ficha técnica de Roactemra® 20mg/ml<sup>5</sup>, medicamento autorizado con tocilizumab, recoge la elevación de transaminasas hepáticas como reacción adversa frecuente. No obstante, en los materiales de minimización de riesgos de este medicamento se informa que se han observado casos graves de daño hepático incluyendo fallo hepático agudo, hepatitis e ictericia durante el tratamiento<sup>11</sup>.

Durante la infección COVID-19, se ha observado en diferentes estudios daño hepático con una incidencia entre 15% y 53%, manifestado principalmente por incremento de transaminasas acompañado de discretas elevación de bilirrubina<sup>7</sup>.

#### Trastornos sanguíneos

De los 90 casos, se han notificado 9 casos de hemorragias y cinco de coagulopatías con tocilizumab como fármaco sospechoso. En 8 de estos 14 casos, se ha notificado además hipofibrinemia.

Todos los casos fueron considerados graves y la mayoría corresponden a varones adultos. La edad de los pacientes estaba comprendida entre 21 y 83 años.

Los 9 casos de hemorragias describen las siguientes reacciones adversas: hemorragia gastrointestinal (3), hemorragia rectal (2), melenas con trombosis venosa profunda (1), hemorragia en herida (1), hemorragia en boca con epistaxis (1) y úlcera duodenal con hemorragia (1).

Los 5 casos de coagulopatías describen 3 casos de disminución de la coagulabilidad y 2 casos de coagulopatía con desenlace mortal.

Además, se han notificado 5 casos de embolismo pulmonar, cuatro de ellos notificados junto a hipofibrinogenemia. Dos de los pacientes fallecieron.

En el 67% de los casos de hemorragias y coagulopatías se ha notificado también hipofibrinogenemia, reacción adversa frecuente del medicamento que puede afectar a la coagulabilidad. Por otra parte, la propia infección por SARS-CoV-2 podría facilitar la inducción de endotelitis en varios órganos como consecuencia directa de la participación viral<sup>12</sup>.

En los ensayos clínicos de Roactemra® se identificaron descensos de los recuentos plaquetarios sin episodios hemorrágicos asociados.

#### Perforaciones intestinales

De los 90 casos, se han notificado 7 casos (8%) de perforación intestinal.

Las perforaciones intestinales aparecieron entre los 7 y los 30 días tras la administración de tocilizumab. Trece de los pacientes fallecieron, dos estaban en recuperación en el momento de la notificación, uno se recuperó y en el caso restante el desenlace fue desconocido. En 2 de los 3 casos mortales notificados se administró tocilizumab junto a metilprednisolona. El uso de dosis altas de corticoides podría aumentar el riesgo de perforación en pacientes tratados con tocilizumab<sup>13</sup>.

La mayoría de los casos ocurrieron en varones con edades comprendidas entre 52 y 67 años.

El mecanismo de la perforación intestinal no se conoce, habiéndose señalado como factor de riesgo antecedentes de diverticulitis. En tres de los casos notificados existían indicios de isquemia mesentérica. Las alteraciones hemodinámicas que aparecen en los pacientes con COVID-19 podrían conducir a una hipoperfusión intestinal y comprometer la integridad de la mucosa intestinal.

La ficha técnica de Roactemra® describe en el apartado de advertencias y precauciones la posible aparición de perforación intestinal con una incidencia de entre 0,26 y 0,28 acontecimientos por 100 pacientes-años de tratamiento. Estas reacciones fueron comunicadas inicialmente como complicaciones de diverticulitis, tales como peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal inferior, fistulas y abscesos.

Se ha descrito que la perforación intestinal asociada a tocilizumab podría no acompañarse de una elevación de la proteína-C-reactiva y pasar desapercibida inicialmente en pacientes sedados y ventilados<sup>14</sup>.

#### Trastornos pancreáticos

Se han notificado 2 casos de pancreatitis aguda y un caso de hiperamilasemia en los que aparece tocilizumab entre los medicamentos sospechosos. Uno de los pacientes también desarrolló hipertrigliceridemia, reacción adversa conocida y poco frecuente. No obstante, en todos los casos notificados existen causas alternativas y/u otros medicamentos sospechosos de causar estas reacciones adversas. La propia infección por SARS-CoV-2 se ha relacionado con la existencia de daño pancreático leve o elevación de enzimas pancreáticas<sup>10</sup>.

5. Ficha técnica del medicamento. Disponible en Centro de Información de Medicamentos (CIMA) de la AEMPS

7. Xu L. et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver International. 2020;00:1-7. doi: 10.1111/liv.14435.

10. Wang F et al, Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. Gastroenterology. 2020 Jul;159(1):367-370.

11. Información importante de seguridad dirigida a los profesionales sanitarios.

12. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet. 2 de mayo de 2020;395(10234):1417-8.

13. Gastrointestinal Perforation After Treatment With Tocilizumab: An Unexpected Consequence of COVID-19 Pandemic Mikel Rojo, MD1 et al.

14. Vikse J, Henry BM. Tocilizumab in COVID-19: Beware the risk of intestinal perforation. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 7 de mayo de 2020.



## FARMACOVIGILANCIA EN TIEMPOS DE COVID

### SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS CON TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN COVID-19 (ACTUALIZADO A 13 DE NOVIEMBRE DE 2020)

## Glucocorticoides

Este grupo de medicamentos tiene un perfil de seguridad muy bien establecido y similar para sus diferentes indicaciones terapéuticas.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP), en base a los resultados del estudio RECOVERY, ha concluido que existe suficiente evidencia para considerar dexametasona como una alternativa eficaz para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes mayores de 12 años con neumonía que requieren oxígeno, incluyendo aquellos que requieren suplemento de oxígeno hasta aquellos que requieren ventilación mecánica<sup>2</sup>.

### Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados

Desde el inicio del seguimiento (1 de marzo de 2020) se han notificado 27 casos. A partir del último informe (datos acumulados hasta el 27 de septiembre de 2020) se han notificado 3 casos nuevos. Los casos corresponden a metilprednisolona (18 casos) y dexametasona (9 casos). En todos los casos además del glucocorticoide había otros fármacos sospechosos.

De los 27 casos, la mayoría correspondían a adultos varones y 26 (96%) se consideraron graves.

### Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o sistema

Los 27 casos describen 72 términos de reacciones adversas. Los trastornos gastrointestinales (9 casos, 33%) y los sanguíneos (9 casos, 33%) han sido los más frecuentemente notificados, seguido de los hepatobiliares (5 casos, 19%).

Figura 4. Distribución de los casos por órgano o sistema.

GASTROINTESTINALES	9
SANGUÍNEAS	9
HEPATOBILIARES	5
DERMATOLÓGICAS	4
INFECCIOSAS	4
TRASTORNOS GENERALES	4
CARDÍACAS	3
LESIONES, INTOXICACIONES	3
PSIQUIÁTRICAS	3
RENALES	3
METABÓLICAS	2
VASCULARES	2
EXPLORACIONES	1
MUSCULOESQUELÉTICAS	1
OCULARES	1
RESPIRATORIAS	1

### Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes

Los casos notificados no añaden información novedosa acerca del perfil de seguridad de estos medicamentos.

#### Trastornos gastrointestinales

De los 27 casos, 9 casos (33%) registraron alteraciones digestivas. Las reacciones adversas fueron: pancreatitis aguda (4), hemorragia gastrointestinal (2), hemorragia esofágica (1), diarrea (1), náuseas (1), perforación del intestino grueso (1).

Todos los casos se consideraron graves y la mayoría correspondieron a varones adultos. Cinco pacientes se recuperaron, 2 estaban recuperándose, 1 paciente falleció (perforación del intestino grueso en paciente que también recibía tocilizumab) y en 1 caso se desconoce el desenlace.

En los 9 casos hay otros fármacos sospechosos aparte del glucocorticoide.

#### Trastornos sanguíneos

De los 27 casos, 9 casos (33%) fueron trastornos sanguíneos que incluían 14 reacciones: eosinofilia (4), anemia (4), neutropenia febril (2), coagulopatías (2), hipofibrinogenemia (1) y trombocitopenia (1).

De nuevo, todos los casos fueron graves y correspondieron a varones adultos y mayores de 65 años. De los 9 pacientes, 1 se recuperó, 4 estaban en recuperación, 3 no se había recuperado y 1 falleció.

En todos los casos hay otros fármacos sospechosos además del glucocorticoide.

#### Trastornos hepatobiliares

De los 22 casos, 5 casos (19%) fueron alteraciones hepáticas: hepatitis (1), hipertransaminasemia (1), insuficiencia hepática (1), trastorno hepático (1), lesión hepática inducida por fármacos (1).

De nuevo, la mayoría de los casos fueron graves y correspondieron a varones adultos.

De los 5 pacientes, 1 se recuperó, 1 se encontraba en recuperación, 2 no se recuperaron y 1 falleció.

En todos los casos hay otros fármacos sospechosos además del glucocorticoide.

Durante la infección COVID-19, se ha observado en diferentes estudios daño hepático con una incidencia entre 15% y 53%, manifestado principalmente por incremento de transaminasas acompañado de discretas elevación de bilirrubina<sup>7</sup>.

2. Nota informativa MUH 28/2020: El CHMP concluye que la dexametasona es una alternativa eficaz para el tratamiento de la COVID-19. Publicado el 18 de septiembre de 2020.

7. Xu L. et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver International. 2020;00:1-7. doi: 10.1111/liv.14435.

## FARMACOVIGILANCIA EN TIEMPOS DE COVID

### SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS CON TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN COVID-19 (ACTUALIZADO A 13 DE NOVIEMBRE DE 2020)

## Heparinas

Las heparinas se utilizan ampliamente en pacientes con COVID-19 para prevenir y tratar las complicaciones de la coagulación que se observan en la enfermedad. Estos fármacos tienen un perfil bien establecido en cuanto a sus beneficios y reacciones adversas en sus indicaciones autorizadas.

### Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados

Desde el inicio del seguimiento (1 de marzo de 2020) se han notificado 26 casos. A partir del último informe (datos acumulados hasta el 27 de septiembre de 2020) se han notificado 3 casos nuevos. En todos ellos además de la heparina había otros fármacos sospechosos.

De los 26 casos, la mayoría correspondían a adultos varones y 25 (96%) se consideraron graves.

### Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o sistema

Los 26 casos describen 56 términos de reacciones adversas. Los trastornos sanguíneos han sido los más frecuentemente notificados (13 casos, 50%), seguido de trastornos hepatobiliares (11 casos, 42%) y gastrointestinales (6 casos, 23%).

Figura 5. Distribución de los casos por órgano o sistema.

SANGUÍNEAS	13
HEPATOBILIARES	11
GASTROINTESTINALES	6
LESIONES, INTOXICACIONES	3
RENALES	2
RESPIRATORIAS	2
TRASTORNOS GENERALES	2
VASCULARES	2
AP. REPRODUCTOR Y M...	1
CARDÍACAS	1
EXPLORACIONES	1
METABÓLICAS	1
MUSCULOESQUELÉTICAS	1
PSIQUIÁTRICAS	1
SISTEMA NERVIOSO	1

### Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes

Los casos notificados no añaden información novedosa acerca del perfil de seguridad de estos medicamentos.

#### Trastornos sanguíneos

De los 26 casos, 12 casos (56%) fueron trastornos de la sangre y hemorragias. Las reacciones adversas notificadas fueron: hipofibrinogenemia (4), anemia (4), hemorragia gastrointestinal (3), trombocitopenia (2), coagulopatía (1), disminución de la coagulabilidad (1), trombocitopenia inmune (1), epistaxis (1), hemorragia de la boca (1), hemorragia de la herida (1), hemorragia en la zona de vasopunción (1), úlcera duodenal con hemorragia (1), hemoptisis (1), hemorragia intraabdominal (1), hematoma pélvico (1), hematoma muscular (1).

Todos los casos se consideraron graves y la mayoría correspondieron a varones mayores de 65 años.

De los 12 pacientes, 7 estaban recuperados, 2 en recuperación, 2 no se habían recuperado, y en 1 el paciente falleció.

En los 12 casos hay otros fármacos sospechosos además de la heparina.

En los 4 casos de hipofibrinogenemia, el tocilizumab constaba como fármaco sospechoso. Esta reacción adversa está descrita en la ficha técnica del medicamento que contiene tocilizumab.

#### Trastornos hepatobiliares

De los 26 casos, 11 casos (42%) fueron trastornos hepatobiliares. Los 11 casos describen 16 reacciones adversas: hepatitis (11) e hiperbilirrubinemia (1). Todos los casos se consideraron graves y la mayoría correspondieron a varones adultos.

De los 11 pacientes, 9 estaban recuperados o en recuperación, 1 no se había recuperado y en 2 se desconoce el desenlace.

En los 11 casos hay otros fármacos sospechosos además de la heparina.

Durante la infección COVID-19, se ha observado en diferentes estudios daño hepático con una incidencia entre 15% y 53%, manifestado principalmente por incremento de transaminasas acompañado de discretas elevación de bilirrubina<sup>7</sup>.

7. Xu L. et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver International. 2020;00:1-7. doi: 10.1111/liv.14435.

## FARMACOVIGILANCIA EN TIEMPOS DE COVID

### SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS CON TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN COVID-19 (ACTUALIZADO A 13 DE NOVIEMBRE DE 2020)

#### Hidroxiclороquina

Los resultados de los ensayos clínicos publicados hasta el momento con hidroxiclороquina, como los ensayos clínicos RECOVERY y SOLIDARITY, no apoyan su eficacia antiviral, ni muestran mejoría de la evolución clínica o la mortalidad. En base a estos resultados, la AEMPS suspendió el reclutamiento en los brazos de hidroxiclороquina en aquellos ensayos clínicos que incluyen una población similar a la de los estudios mencionados o en profilaxis post-exposición por ausencia de eficacia<sup>15</sup>.

Por otra parte, los datos disponibles sugieren un aumento del riesgo de alargamiento del intervalo QT, y también se han descrito, de forma poco frecuente, trastornos neuropsiquiátricos. El 22 de abril, la AEMPS publicó una nota informativa MUH (FV)<sup>16</sup> 7/2020 sobre cloroquina e hidroxiclороquina advirtiendo sobre el riesgo de aparición de trastornos del ritmo, y el 14 de mayo se actualizó para advertir del riesgo de aparición de trastornos neuropsiquiátricos graves en pacientes con o sin historia previa de este tipo de trastornos.

Dada la falta de evidencia de eficacia y los potenciales riesgos, actualmente no se recomienda la utilización de hidroxiclороquina en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.

#### Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados

Desde el inicio del seguimiento (1 de marzo de 2020) se han notificado 292 casos. A partir del último informe (datos acumulados hasta el 27 de septiembre de 2020) se han notificado 18 casos nuevos. En 51 de los 292 casos, la hidroxiclороquina estaba como único fármaco sospechoso.

De los 292 casos, la mayoría correspondieron a adultos varones y 264 (90%) se consideraron graves.

#### Distribución de los casos por órgano o sistema

Se han comunicado 292 casos que describen 577 términos de reacciones adversas. Los trastornos hepato biliares han sido los más frecuentemente notificados (126, 43%), seguidos de los trastornos gastrointestinales (56 casos; 19%), cardíacos (50, 19%), generales (38 casos; 13%), hematológicos (37 casos; 13%) y dermatológicos (31, 11%).

Figura 6. Distribución de los casos por órgano o sistema.

HEPATOBIARIAES	126
GASTROINTESTINALES	56
CARDÍACAS	50
TRASTORNOS GENERALES	38
SANGUÍNEAS	37
DERMATOLÓGICAS	31
LESIONES, INTOXICACIONES	27
METABÓLICAS	17
PSIQUIÁTRICAS	15
EXPLORACIONES	14
RENALES	12
INFECCIOSAS	9
SISTEMA NERVIOSO	9
RESPIRATORIAS	8
VASCULARES	7
MUSCULOESQUELÉTICAS	5
OCULARES	5
OÍDO	4
AP. REPRODUCTOR Y M...	1
INMUNOLÓGICAS	1

#### Descripción de los casos considerados más relevantes

Ninguno de los nuevos casos notificados añade información destacable a lo descrito hasta ahora.

Puede encontrar información adicional en la versión previa del informe “Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19” publicado el 3 de agosto de 2020<sup>17</sup>.

15. Nota informa de medicamentos de uso humano, COVID-19: MUH 15/2020: La AEMPS toma medidas con respecto a los ensayos clínicos para la COVID-19 con hidroxiclороquina.

16. Nota informativa de medicamentos de uso humano, COVID-19: MUH (FV) 7/2020: Cloroquina/Hidroxiclороquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID.

17. Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19, versión publicada el 3 de agosto de 2020.

## FARMACOVIGILANCIA EN TIEMPOS DE COVID

### SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS CON TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN COVID-19 (ACTUALIZADO A 13 DE NOVIEMBRE DE 2020)

#### Lopinavir/ritonavir

Los resultados del ensayo clínico RECOVERY<sup>1</sup> con lopinavir/ritonavir no muestran eficacia antiviral, ni disminución de la mortalidad de pacientes con COVID-19. Tampoco se observó beneficio clínico en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria o progresión a ventilación mecánica. De hecho, se interrumpió definitivamente el reclutamiento de este brazo del ensayo.

#### Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados

Desde el inicio del seguimiento (1 de marzo de 2020) se han notificado 189 casos, 22 de ellos a partir del último informe (datos acumulados hasta el 27 de septiembre de 2020).

De los 189 casos, la mayoría correspondieron a adultos varones y 151 (80%) se consideraron graves.

#### Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o sistema

Se han comunicado 189 casos que describen 454 reacciones adversas. Los trastornos gastrointestinales han sido los más frecuentemente notificados (66 casos, 35%), seguido de hepatobiliares (49 casos, 26%) y cardíacos (42 casos, 22%).

Figura 7. Distribución de los casos por órgano o sistema.

GASTROINTESTINALES	58
HEPATOBILIARES	48
CARDÍACAS	41
LESIONES, INTOXICACIONES	32
TRASTORNOS GENERALES	25
EXPLORACIONES	22
METABÓLICAS	19
RENALES	17
INFECCIOSAS	12
RESPIRATORIAS	8
PSIQUIÁTRICAS	7
SISTEMA NERVIOSO	5
VASCULARES	5
DERMATOLÓGICAS	4
INMUNOLÓGICAS	4
SANGUÍNEAS	3
MUSCULOESQUELÉTICAS	2
OCULARES	2
ENDOCRINO	1
OÍDO	1

#### Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes

Ninguno de los nuevos casos de este periodo añade información relevante a lo descrito hasta ahora.

Puede encontrar información adicional en la versión previa del informe “Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19” publicado el 3 de agosto de 2020<sup>17</sup>.

17. Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19, versión publicada el 3 de agosto de 2020.

## FARMACOVIGILANCIA EN TIEMPOS DE COVID

### SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS CON TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN COVID-19 (ACTUALIZADO A 13 DE NOVIEMBRE DE 2020)

## Interferón beta-1B

### Características de los casos de sospechas de reacciones adversas notificados

Desde el inicio del seguimiento (1 de marzo de 2020) se han notificado 13 casos. Desde el último informe (datos acumulados hasta el 27 de septiembre de 2020) no se ha recibido ningún caso. De los 13, en ninguno el interferón beta-1B estaba como único fármaco sospechoso.

Todos los casos se consideraron graves y la mayoría correspondieron a adultos varones.

### Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas por órgano o sistema

Los 13 casos describen 34 reacciones adversas. Los trastornos hepato biliares han sido los más frecuentemente notificados (11 casos, 85%), seguido de gastrointestinales (4 casos, 31%).

Figura 8. Distribución de los casos por órgano o sistema.

HEPATOBILIARES	11
GASTROINTESTINALES	4
CARDÍACAS	3
TRASTORNOS GENERALES	3
LESIONES, INTOXICACIONES	2
PSIQUIÁTRICAS	2
METABÓLICAS	1
RESPIRATORIAS	1
VASCULARES	1



### Descripción de las reacciones adversas consideradas más relevantes

Puede encontrar información adicional en la versión previa del informe “Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19” publicado el 3 de agosto de 2020<sup>17</sup>.

### Recomendaciones para la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a medicamentos utilizados para el tratamiento de la COVID-19

Desde el inicio de la pandemia las notificaciones recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia han sufrido un descenso de casi el 20% con respecto al año anterior.

En esta situación de pandemia y, teniendo en cuenta la escasa evidencia de los medicamentos utilizados para COVID-19, resulta de gran interés la notificación de cualquier reacción adversa detectada.

Por ello, animamos a todos los profesionales de salud a notificar las reacciones adversas asociadas a los medicamentos utilizados para COVID-19, recomendando el uso del formulario [www.RAM.navarra.es](http://www.RAM.navarra.es) o la notificación directa desde ATENEA. Para ayudar a evaluar y validar correctamente las notificaciones, es importante incluir la siguiente información:

- Edad y sexo del paciente.
- Nombre del medicamento, dosis, duración e indicación. Indicar si se trata de tratamiento o profilaxis. Además de los medicamentos sospechosos es conveniente incluir otros medicamentos que pudiera estar tomando el paciente en el mismo periodo.
- Antecedentes clínicos relevantes y estado del paciente debido a COVID-19 en el momento de la reacción adversa (ingresado en UCI, ingresado en planta, paciente ambulatorio).
- Descripción de la reacción adversa con fecha de inicio y finalización, así como el desenlace de la misma en el momento de la notificación.

17. Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19, versión publicada el 3 de agosto de 2020.

## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### INFORMACIÓN DE RIESGOS

## **Fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado**

### **Riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca**

Las fluoroquinolonas son antibióticos sintéticos que incluyen los siguientes principios activos comercializados en España: ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino y ofloxacino. Actualmente no hay ningún medicamento de administración inhalatoria con fluoroquinolonas comercializado en España.

Las fluoroquinolonas de administración sistémica o inhalada pueden aumentar el riesgo de regurgitación e insuficiencia valvular cardíaca.

En pacientes con riesgo de desarrollar estas reacciones adversas, sólo se prescribirán antibióticos fluoroquinolónicos de administración sistémica o inhalada tras evaluar los riesgos potenciales frente a los beneficios esperados y una vez consideradas otras opciones terapéuticas.

Los médicos deben informar a estos pacientes de los síntomas sugestivos de regurgitación o insuficiencia valvular cardíaca para que soliciten atención médica inmediata en caso de presentarlos.



## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### INFORMACIÓN DE RIESGOS

# **Errores en la reconstitución y administración de los medicamentos con leuprorelina de liberación prolongada en el tratamiento del cáncer de próstata**

En España se encuentran comercializados actualmente tres medicamentos de liberación prolongada de leuprorelina<sup>1</sup> administrados por vía subcutánea o intramuscular autorizados para el tratamiento del cáncer de próstata: Eligard<sup>®</sup>, Lutrate<sup>®</sup> y Procrin<sup>®</sup>.

Se han notificado casos de errores durante el proceso de reconstitución y administración de los medicamentos que contienen leuprorelina de administración prolongada en el tratamiento del cáncer de próstata

La probabilidad de que estos errores se produzcan aumenta con la complejidad de la reconstitución y administración del medicamento, siendo más frecuentes para Eligard.

Dichos errores pueden provocar la administración de una dosis menor del medicamento.

Se recomienda que la reconstitución y administración de los medicamentos que contienen leuprorelina de liberación prolongada se realice exclusivamente por profesionales sanitarios con experiencia en el manejo de estos productos y siguiendo estrictamente las instrucciones para su preparación.

Ante la confirmación o sospecha de un error en la preparación del medicamento, se realizará un seguimiento del paciente para descartar la posible falta de eficacia del tratamiento.



## **NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS**

### **INFORMACIÓN DE RIESGOS**

## **Cloroquina/Hidroxicloroquina**

### **Precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19**

La cloroquina y la hidroxicloroquina están autorizadas en la UE para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide y el lupus, así como para la profilaxis y el tratamiento de la malaria. No están autorizados para el tratamiento de COVID-19, pero ambos medicamentos se han utilizado como tratamiento no indicado en la ficha técnica en pacientes con la enfermedad.

Estos medicamentos pueden ocasionar trastornos del ritmo cardíaco, específicamente prolongación del intervalo QT del ECG. Este riesgo aumenta con dosis altas y cuando se administra con otros medicamentos que también comparten este posible riesgo como azitromicina.

No es aconsejable por tanto la combinación de cloroquina o hidroxicloroquina con otros medicamentos que comparten el riesgo de prolongar el intervalo QT del ECG, especialmente en pacientes con factores de riesgo de un intervalo QT prolongado. En caso de necesitar administrarlo en alguna de estas condiciones, se realizará una vigilancia estrecha del paciente.

Se recomienda Informar a los pacientes que comienzan el tratamiento sobre los posibles signos y síntomas que sugieren un trastorno del ritmo recomendándoles que consulten con el médico que les realiza el seguimiento en caso de que aparezcan.

También pueden aparecer trastornos neuropsiquiátricos graves, principalmente al inicio del tratamiento, por lo que se debe extremar la precaución y la vigilancia de cualquier cambio en el comportamiento de los pacientes en tratamiento.





## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### INFORMACIÓN DE RIESGOS

#### **Fingolimod (▼Gilenya)**

#### **Nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de daño hepático**

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

Se han identificado casos de daño hepático, incluidos cuadros graves que requirieron trasplante, en pacientes tratados con fingolimod (Gilenya).

Es necesario por tanto realizar pruebas de función hepática, antes, durante y después del tratamiento.

Ante la aparición de síntomas de lesión hepática se debe realizar determinación de enzimas hepáticas y bilirrubina. Si se confirma daño hepático significativo se interrumpirá el tratamiento.

En ausencia de síntomas de lesión hepática, ante aumentos de transaminasas de al menos 5 veces el LSN, o de al menos 3 veces el LSN asociado con un aumento de la bilirrubina sérica, se deberá interrumpir el tratamiento.

Es importante indicar a los pacientes que consulten con su médico en caso de que aparezcan síntomas sugestivos de lesión hepática durante el tratamiento.



## **NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS**

### **ACTUALIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE AUTORIZACIÓN Y RECOMENDACIONES**

## **Dolutegravir y riesgo de defectos del tubo neural** **Actualización de la información sobre su uso durante el embarazo**

Dolutegravir es un fármaco antiretroviral indicado en el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Actualmente se encuentran comercializados en España los siguientes medicamentos con dolutegravir: Tivicay® (monofármaco), Dovato® (asociación con lamivudina), Juluca® (asociación con rilpivirina) y Triumeq® (asociación con abacavir y lamivudina).

En 2018 los resultados preliminares de un estudio observacional sugerían un incremento de riesgo de defectos del tubo neural en niños nacidos de madres expuestas a dolutegravir durante el primer trimestre del embarazo. Por ello se emitió una nota con recomendaciones, nota de seguridad de la AEMPS de mayo de 2018.

Los datos más recientes del estudio Tsepamo no indican que exista un incremento del riesgo de defectos congénitos mayores en los recién nacidos respecto a los expuestos a otros tratamientos para la infección por VIH. Por este motivo, las restricciones establecidas en 2018 han sido eliminadas. No obstante, estos datos no descartan totalmente un posible riesgo de defectos del tubo neural asociado al uso de dolutegravir, por lo que se recomienda a los profesionales sanitarios:

- aconsejar sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces a las mujeres con capacidad de gestación que vayan a iniciar, o ya estén siguiendo tratamiento con dolutegravir.
- Valorar la conveniencia de cambiar a otra alternativa terapéutica en caso de que se produzca un embarazo durante el tratamiento.



## **NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS**

### **ACTUALIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE AUTORIZACIÓN Y RECOMENDACIONES**

#### **Dimetilfumarato (Tecfidera®)**

#### **Nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**

Dimetilfumarato (Tecfidera®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

La aparición de LMP es un riesgo conocido ya descrito en su ficha técnica. Hasta ahora se consideraba un factor de riesgo para la aparición de LMP la linfopenia severa y prolongada (recuentos linfocitarios inferiores a  $0,5 \times 10^9/L$  a lo largo de más de seis meses). Sin embargo, se han identificado casos de LMP en pacientes con linfopenia leve tratados con Tecfidera, por lo que se han actualizado las recomendaciones de control y prevención de este riesgo. Las nuevas recomendaciones incluyen nuevas pautas en cuanto a la vigilancia del recuento de linfocitos o suspensión de tratamiento, basadas en la severidad de la linfopenia y en factores de riesgo adicionales como la duración del tratamiento, tratamientos inmunosupresores previos y reducción de linfocitos CD4+ y CD8+. Se contraindica el uso de Tecfidera en caso de sospecha o confirmación de LMP.



## **NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS**

### **ACTUALIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE AUTORIZACIÓN Y RECOMENDACIONES**

## **Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19**

Los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), en particular los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) se utilizan con diferentes indicaciones en pacientes con hipertensión arterial y diferentes comorbilidades, y son de uso extendido en pacientes cardiopatas y en diabéticos.

Ante la aparición de algunas publicaciones sugiriendo que el tratamiento con estos antihipertensivos podría ser un factor de riesgo de gravedad para pacientes hospitalizados infectados con el COVID-19 o que el tratamiento con ARAII podría actuar como factor de protección, la AEMPS recomienda:

- Los pacientes en tratamiento con medicamentos de estos grupos deben continuar con el tratamiento, sin que actualmente esté justificada una modificación del mismo.
- En los pacientes con infección por COVID-19 con síntomas severos o sepsis, tanto los antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina como otro tipo de antihipertensivos, deben de manejarse de acuerdo con las guías clínicas, teniendo en cuenta la situación hemodinámica del paciente.
- Varios estudios recientes, uno de ellos realizado en España, no observan ningún efecto de estos medicamentos sobre la gravedad de la COVID-19, por lo que se confirma la conclusión anterior de mantener estos tratamientos.



## **NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS**

### **ACTUALIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE AUTORIZACIÓN Y RECOMENDACIONES**

## **Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa**

Los pacientes tratados con dihidropirimidinas, como capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur, que tienen deficiencia completa o parcial de la actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), tienen mayor riesgo de reacciones adversas que pueden ser muy graves.

Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo de deficiencia de DPD en pacientes candidatos a estos tratamientos

La administración de estos fármacos está contraindicada en pacientes con deficiencia completa de DPD.

En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se recomienda administrar una dosis inicial reducida y monitorizar los niveles de fluorouracilo en la medida de lo posible.

Para pacientes tratados con flucitosina, dado que puede no ser factible antes de iniciar el tratamiento, se recomienda hacer pruebas de deficiencia de DPD en caso de toxicidad o sospecha de la misma.



## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### RESTRICCIONES DE USO Y CONTRAINDICACIONES

#### **Domperidona\***

#### **Supresión de la indicación en pediatría y recordatorio de las contraindicaciones en adultos y adolescentes**

La domperidona es un antagonista dopaminérgico con propiedades antieméticas.

En base a los resultados desfavorables de un ensayo clínico en niños menores de 12 años, se ha suprimido la indicación pediátrica de la domperidona en la UE.

Ahora domperidona solo está autorizada para su uso en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores, y con al menos 35 kg de peso corporal.

Se recomienda a los profesionales sanitarios respetar las condiciones de uso autorizadas para la domperidona, establecidas en la ficha técnica. En particular las contraindicaciones de uso y las precauciones relacionadas con el riesgo cardiovascular.



## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS SUSPENSIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN

### **El PRAC recomienda revocar la autorización de comercialización de Esmya® (acetato de ulipristal 5 mg comprimidos) debido al riesgo de daño hepático grave**

La relación beneficio-riesgo de Esmya® (acetato de ulipristal 5 mg comprimidos) se considera desfavorable para todas las indicaciones autorizadas, debido al riesgo de lesión hepática grave.

En base a ello el PRAC ha recomendado revocar la autorización de comercialización de Esmya® en la Unión Europea.



## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD AEMPS

### SUSPENSIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN

#### ▼ **Picato (Ingenol Mebutato)**

### **Suspensión de comercialización como medida de precaución mientras finaliza la evaluación europea en curso**

Picato® (ingenol mebutato) es un medicamento tópico indicado para el tratamiento de la queratosis actínica no hiperqueratósica y no hipertrófica en adultos.

El PRAC se encuentra actualmente evaluando el riesgo de cáncer cutáneo asociado a la administración de Picato®. Como medida de precaución mientras finaliza dicha evaluación, ha considerado necesario suspender la comercialización del medicamento y establecer las siguientes recomendaciones:

- No iniciar nuevos tratamientos y valorar el uso de otras alternativas terapéuticas.
- Informar detalladamente a los pacientes tratados con Picato® para que ante la aparición de nuevas lesiones cutáneas consulten a su médico.
- No dispensar este medicamento e informar a los pacientes de que deben acudir a su médico.
- Los pacientes que estén utilizando actualmente Picato® deben suspender su aplicación y consultar a su médico.

