

# Información de seguridad

procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia que decide el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC)

El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado cambios en la información autorizada de las fichas técnicas y de los prospectos de los medicamentos europeos por motivos de seguridad. Una vez que se revisan y evalúan los datos de los informes periódicos

de seguridad (IPS; en inglés, *PSUR*), de forma colaborativa entre todas las 27 agencias nacionales, se presentan los cambios y se acuerdan en las reuniones mensuales del PRAC. A continuación, se muestran los últimos cambios de información de seguridad acordados recientemente en el PRAC.

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado cambios en las fichas técnicas y los prospectos de los siguientes medicamentos, siendo los

más importantes los que se describen en la **Tabla 1**, según informa<sup>1</sup> la AEMPS en su **Boletín Mensual** de septiembre de 2019.

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos pueden consultarse en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos.

**Tabla 1.** Cambios en la información de seguridad de ciertos medicamentos.

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Fármacos inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2):</b> <b>canagliflozina</b> (Invokana®), <b>dapagliflozina</b> (Edistrie®, Forxiga®), <b>empagliflozina</b> (Jardiance®), <b>ertugliflozina</b> (▼Steglatro®) <b>y combinaciones con metformina</b> (Vokanamet®, Ebymect®, Xigduo®, ▼Synjardy®, ▼Segluromet®)	<b>Nueva información sobre cetoacidosis diabética en pacientes quirúrgicos</b>	Los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (SGLT2) se deben usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de cetoacidosis diabética (CAD). Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD incluyen pacientes con una baja reserva funcional de las células beta (por ejemplo, pacientes con diabetes tipo 1, pacientes con diabetes tipo 2 con péptido-C disminuido o diabetes autoinmune latente del adulto -LADA-, así como pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con cuadros que conducen a una ingesta restringida de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina estén reducidas, y pacientes con requerimientos aumentados de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o alcoholismo.  El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómito, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

(▼): medicamentos de 'seguimiento adicional' (durante sus primeros 5 años desde la autorización y también los fármacos que requieren alguna nueva medida de minimización de riesgos) de los que se recomienda la notificación de TODAS las sospechas de reacciones adversas que identifiquen los ciudadanos y los profesionales sanitarios. Ver "¿Cómo notificar?" en la sección **Información importante**.

1 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Boletín Mensual de la AEMPS sobre Medicamentos de uso Humano, Septiembre 2019. Publicado el 22 de noviembre de 2019, páginas 8 a 12. Disponible en la web: [https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2019/septiembre/docs/boletin-mensual-MUH\\_septiembre-2019.pdf?x10951](https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2019/septiembre/docs/boletin-mensual-MUH_septiembre-2019.pdf?x10951) (consultado 2 de diciembre de 2019).

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
		<p>Antes de iniciar el tratamiento, se deben considerar los factores en la historia clínica del paciente que predispongan a la cetoacidosis.</p> <p>Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves; en estos pacientes se deben monitorizar las cetonas. El tratamiento se puede reanudar cuando los valores de cetonas vuelvan a la normalidad y el estado del paciente se haya estabilizado.</p>
<b>Axitinib</b> (▼Inlyta®)	<b>Nueva RAM</b>	Colecistitis.
<b>Baricitinib</b> (▼Olumiant®)	<b>Tromboembolismo venoso, hipersensibilidad</b>	<p>Se han notificado episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib, por lo que se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización. Si se presentan signos o síntomas compatibles con TVP/EP, el tratamiento con baricitinib se debe suspender; los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y recibir el tratamiento adecuado.</p> <p>Por otra parte, se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de baricitinib. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento con baricitinib.</p>
<b>Carfilzomib</b> (▼Kyprolis®)	<b>Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), leucoencefalopatía multifocal progresiva, trastornos cardíacos, angioedema</b>	<p><b>1.- Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)</b></p> <p>Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que recibieron carfilzomib. Se debe someter a todos los pacientes a un cribado para la detección del VHB antes de iniciar el tratamiento con carfilzomib. En el caso de los pacientes con serología positiva para el VHB, se debe considerar la profilaxis antivírica. Se debe controlar a estos pacientes para detectar los signos clínicos y de laboratorio de la reactivación del VHB durante el tratamiento y tras la finalización de este. Cuando sea necesario, se debe consultar con especialistas en el tratamiento de la infección por VHB. Se desconoce si es seguro reanudar el tratamiento con carfilzomib después de controlar de manera adecuada la reactivación del VHB. Por tanto, la reanudación del tratamiento debe tratarse con expertos en el tratamiento del VHB.</p> <p><b>2.- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)</b></p> <p>Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que recibieron carfilzomib y que habían recibido tratamiento inmunosupresor previamente o de forma concomitante. Como parte del diagnóstico diferencial de los trastornos del SNC, se debe controlar a los pacientes que reciben carfilzomib para detectar cualquier signo y síntoma neurológico, cognitivo o conductual, ya sea nuevo o que haya empeorado, y que pueda ser indicativo de LMP. Si se sospecha de LMP, se debe suspender de forma temporal la administración del tratamiento hasta que un especialista descarte la LMP con la prueba diagnóstica que corresponda. Si se confirma la LMP, se debe discontinuar de manera definitiva el tratamiento con carfilzomib.</p> <p><b>3.- Trastornos cardíacos</b></p> <p>Los trastornos cardíacos son una reacción adversa conocida del carfilzomib. Sin embargo, debido al número de casos relevantes notificados recientemente de forma acumulativa (incluidos 16 acontecimientos con desenlace mortal), se recomienda a los profesionales sanitarios evaluar los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes antes del tratamiento con carfilzomib, considerar una evaluación cardiológica completa en pacientes con un alto riesgo de cardiopatías vasculares y controlar la hipertensión durante el tratamiento, ya que los pacientes que presentaron trastornos cardíacos frecuentemente notificaron antecedentes de hipertensión. De forma adicional, se incluye angioedema como reacción adversa en la ficha técnica del medicamento.</p>

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Colagenasa de <i>Clostridium histolyticum</i></b> (Xiapex®)	<b>Necrosis y fractura del dedo, fractura del pene</b>	<p><b>1.- Necrosis y fractura del dedo</b></p> <p>Se han notificado casos de necrosis del dedo, que en algunos casos dieron lugar a la amputación parcial del mismo. La reducción preexistente de la circulación periférica, por ejemplo en el síndrome de Raynaud, y el uso de epinefrina combinada con anestésicos locales en estos pacientes pueden contribuir a ello.</p> <p>Se han notificado casos de fracturas falángicas del dedo tras el procedimiento de manipulación del dedo. Se debe tener precaución al realizar procedimientos de extensión del dedo en pacientes con fragilidad ósea, la cual puede predisponer a una fractura falángica del dedo (por ejemplo, en pacientes con osteopenia/osteoporosis). Se recomienda realizar un estudio de diagnóstico por imagen tras la manipulación en caso de que aparezca deformidad, dolor o aumento de la hinchazón en el dedo.</p> <p><b>2.- Ruptura del cuerpo (fractura) u otra lesión grave en el pene durante el tratamiento de la enfermedad de Peyronie</b></p> <p>La inyección de <i>Clostridium histolyticum</i> colagenasa en estructuras que contienen colágeno, como los cuerpos cavernosos del pene, puede causar daños a dichas estructuras y posibles lesiones, como la ruptura del cuerpo (fractura del pene). Por lo tanto, solo se debe inyectar en la placa de Peyronie, teniendo cuidado de evitar inyectarlo en la uretra, los nervios, los vasos sanguíneos, los cuerpos cavernosos u otras estructuras que contienen colágeno del pene.</p> <p>Los médicos deben indicar al paciente que esperen al menos 4 semanas después de la segunda inyección de un ciclo de tratamiento antes de reanudar la actividad sexual, teniendo cuidado de asegurarse de que todo el dolor y la hinchazón hayan desaparecido y que sean prudentes al reanudar la actividad sexual.</p>
<b>Etanercept</b> (▼Benepali®, Enbrel®, ▼Erelzi®)	<b>Nuevas RAM</b>	Enfermedad inflamatoria intestinal.
<b>Evolocumab</b> (▼Repatha®)	<b>Nueva RAM</b>	Hipersensibilidad.
<b>Ibrutinib</b> (Imbruvica®)	<b>Accidente cerebrovascular</b>	Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio y accidente cerebrovascular isquémico, incluyendo casos con desenlace mortal, en pacientes tratados con ibrutinib, con y sin fibrilación auricular y/o hipertensión concomitantes. La latencia desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de afecciones vasculares del sistema nervioso central isquémico fue en la mayoría de los casos después de varios meses (>1 mes en el 78% y >6 meses en el 44% de los casos). Por tanto, se debe realizar una vigilancia periódica en los pacientes que inicien tratamiento con ibrutinib.
<b>Ibuprofeno y combinaciones a dosis fijas</b> (Algiasdin®, Algidrin®, Algifast®, Alogesia®, Apirofen®, Buscafem®, Dalsy®, Doctril®, Dolorac®, Doltra®, Espidifen®, Espidol®, Febrirol®, Fiedosin®, Ibucalm®, Ibudol®, Ibufarmalid®, Ibufen®, Ibukern®, Ibupirac® y EFG, y 10 medicamentos más en combinaciones fijas de 2 o 3 principios activos)	<b>Pustulosis exantemática aguda generalizada</b>	<p>Las reacciones cutáneas graves, que pueden llegar a ser mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, se han descrito muy raramente asociadas al uso de AINES. El mayor riesgo de aparición de estas reacciones en los pacientes parece ser al inicio de la terapia, iniciándose en la mayoría de los casos en el primer mes de tratamiento. Se han notificado casos de pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) en productos que contienen ibuprofeno. El tratamiento con ibuprofeno debe interrumpirse inmediatamente tras la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.</p> <p>La PEAG también puede ocurrir con productos que contienen ibuprofeno y pseudoefedrina dentro de los primeros 2 días de tratamiento, con fiebre y numerosas pústulas pequeñas, en su mayoría no foliculares, que surgen en un eritema edematoso generalizado y se localizan principalmente en los pliegues de la piel, el tronco y las extremidades superiores. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y, si se observan signos y síntomas como pirexia, eritema o muchas pústulas pequeñas, se debe interrumpir la administración del medicamento, tomando las medidas adecuadas si es necesario.</p>

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Nilotinib</b> (Tasigna®)	<b>Retraso en el crecimiento en población pediátrica</b>	No se conocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con nilotinib en la población pediátrica. En un estudio de leucemia mieloide crónica en población pediátrica, se ha notificado retraso en el crecimiento en los pacientes en tratamiento con nilotinib. Se recomienda hacer un seguimiento estrecho del crecimiento de los pacientes pediátricos en tratamiento con nilotinib.
<b>Ospemifeno</b> (▼Senshio®)	<b>Nueva RAM</b>	Hemorragia vaginal.
<b>Paclitaxel</b> (Abraxane® y EFG)	<b>Nueva RAM</b>	Esclerodermia.
<b>Pegfilgrastim</b> (Neulasta®, ▼Pelgraz®, ▼Pelmez®, ▼Ziextenzo®)	<b>Síndrome de Stevens-Johnson</b>	Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson (SJS), que puede poner en peligro la vida o llegar a ser mortal, en asociación con el tratamiento con pegfilgrastim (considerado de frecuencia rara). Si el paciente ha desarrollado SJS con el uso de pegfilgrastim, no deberá reiniciarse el tratamiento con el fármaco en ese paciente en ningún momento.
<b>Pirfenidona</b> (Esbriet®)	<b>Nueva RAM</b>	Anafilaxia.
<b>Telotristat</b> (▼Xermelo®)	<b>Nuevas RAMs</b>	Náuseas, obstrucción intestinal, depresión y estado de ánimo deprimido.
<b>Teriflunomida</b> (Aubagio®)	<b>Psoriasis</b>	Se han notificado casos de psoriasis <i>de novo</i> (incluida la psoriasis pustulosa) y de empeoramiento de la psoriasis preexistente durante el uso de teriflunomida. Se debe considerar la retirada del tratamiento y el inicio de un procedimiento de eliminación acelerada teniendo en cuenta la enfermedad y el historial médico del paciente.
<b>Testosterona</b> (Reandron®, Testex®, Testex Prolongatum®)	<b>Trastornos de la coagulación</b>	<p>La testosterona se debe usar con precaución en pacientes con trombofilia o factores de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), como se muestra en los estudios tras la comercialización e informes sobre acontecimientos trombóticos (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis ocular) en estos pacientes durante el tratamiento con testosterona.</p> <p>En pacientes trombofílicos se han notificado casos de TEV incluso bajo tratamiento anticoagulante, por lo que se debe evaluar cuidadosamente el tratamiento continuo con testosterona después del primer evento trombótico. En caso de continuación del tratamiento, se deben tomar medidas adicionales para minimizar el riesgo individual de TEV.</p> <p>Se incluirá nueva información en los prospectos sobre la sintomatología y los factores de riesgo para TEV.</p>
<b>Toxina botulínica tipo A/hemaglutinina</b> (Azzalure®)	<b>Parálisis neuromuscular por sobredosis</b>	Con respecto al desarrollo del botulismo después de una sobredosis, la evidencia que apoye los efectos beneficiosos del uso de antitoxina es bastante limitada. La administración de antitoxina puede, al menos en algunos casos, tener un efecto favorable para detener la progresión de la parálisis. Sin embargo, el uso de antitoxina se asocia con riesgos de efectos adversos graves, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides. Además, existen diversas variedades de tipos de antitoxina y la incertidumbre con respecto a la disponibilidad de antitoxina en diferentes países. De forma global, no se han encontrado suficientes evidencias para establecer una recomendación para considerar el uso de antitoxina con objeto de limitar la progresión y la duración de los signos y síntomas del botulismo. Sin embargo, se concluyó que existe evidencia suficiente para eliminar la afirmación actual en la ficha técnica de que 'No existe un antídoto específico; no se pueden esperar efectos beneficiosos de ninguna antitoxina' y para referirse únicamente a la atención de cuidados intensivos.
<b>Toxina botulínica tipo A</b> (Botox®)	<b>Nueva RAM</b>	Edema palpebral.
<b>Toxina botulínica tipo A</b> (Xeomin®)	<b>Nueva RAM</b>	Atrofia muscular.
<b>Vismodegib</b> (Erivedge®)	<b>Reacciones adversas cutáneas graves</b>	Durante el uso posautorización se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica (SJS/NET), síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y pustulosis exantematosa aguda generalizada (AGEP), que pueden ser amenazantes para la vida. Si el paciente ha desarrollado cualquiera de estas reacciones con el uso de vismodegib, nunca se debe reinstaurar el tratamiento.