

# Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

## NUEVAS RECOMENDACIONES SOBRE LA PREVENCIÓN DE EMBARAZOS CON EL USO DE MICOFENOLATO

**Los laboratorios farmacéuticos titulares de la autorización de comercialización de los medicamentos que contienen micofenolato, profármaco del ácido micofenólico, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), han informado sobre una nueva actualización de seguridad en relación con su riesgo teratogénico.**

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en coordinación con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ha obligado a los laboratorios titulares de la comercialización de los medicamentos que contienen **micofenolato** a comunicar<sup>1</sup> la siguiente información directamente a los profesionales sanitarios mediante cartas personalizadas, denominadas *Direct Healthcare Professional Communications o DHPC*, en la normativa europea.

El **micofenolato**, se utiliza para prevenir el rechazo de trasplantes. Es un potente agente teratogénico en humanos del que se conoce que produce un aumento del riesgo de abortos espontáneos y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo. Se ha estimado la frecuencia de abortos espontáneos en un rango de un 45% al 49% en mujeres embarazadas expuestas a **micofenolato**. Las malformaciones congénitas se sitúan entre el 23% y el 27% de los nacidos vivos de mujeres expuestas durante el embarazo.

Por este motivo, los medicamentos con **micofenolato** (ver Tabla 1), bien sea **micofenolato de mofetilo** (MMF), **micofenolato** sódico o **ácido micofenólico** (MPA), están contraindicados en mujeres con capacidad de gestación que no usen métodos anticonceptivos eficaces. Asimismo están contraindicados en mujeres embarazadas, a menos que no se disponga de alternativa terapéutica adecuada para evitar el rechazo del trasplante. Se recuerda, que dado lo anteriormente expuesto, antes de comenzar el tratamiento se requieren pruebas de embarazo negativas (para una información más detallada al respecto se debe consultar sus fichas técnicas).

En base a los resultados obtenidos tras una reciente y exhaustiva revisión, llevada a cabo sobre los datos clínicos y no clínicos disponibles de pacientes varones con potencial capacidad para engendrar hijos mientras recibían tratamiento con MMF o MPA, la EMA ha actualizado las recomendaciones establecidas en el 2015 en relación con estos medicamentos con el fin de prevenir embarazos.

Aunque no se ha determinado la cantidad de **micofenolato** presente en el semen de pacientes varones tratados con **micofenolato**, los cálculos basados en datos procedentes de animales muestran que la cantidad máxima de micofenolato que potencialmente podría ser transferida a la mujer es baja por lo que es poco probable que este tuviese algún efecto teratogénico. Sin embargo, en estudios realizados en animales se ha demostrado que el micofenolato es genotóxico a concentraciones que exceden solo en pequeños márgenes las exposiciones terapéuticas en humanos, de modo que no puede ser excluido completamente el riesgo de efectos genotóxicos en los espermatozoides.

### ■ RECOMENDACIONES

Según la evidencia clínica disponible hasta el momento no indica que exista un mayor riesgo de malformaciones congénitas o de abortos espontáneos en aquellos embarazos en los que sea el padre quien se encuentre en tratamiento con **micofenolato**. Sin embargo, y dado que tanto el micofenolato de mofetilo como el micofenolato sódico y el ácido micofenólico son genotóxicos en humanos, este riesgo no puede excluirse por completo.

- Por estas razones, en el caso de los pacientes varones se recomienda, que bien ellos o bien sus parejas del sexo femenino, utilicen métodos anticonceptivos eficaces, durante el tratamiento y durante los 90 días siguientes a la interrupción del mismo.
- Se mantienen el riesgo y las recomendaciones en mujeres, por lo que el micofenolato no debe administrarse en mujeres con capacidad de gestación que no estén utilizando un método anticonceptivo eficaz. La administración de estos medicamentos también se encuentra contraindicada en mujeres embarazadas a menos que no se disponga de una alternativa terapéutica adecuada para prevenir el rechazo del trasplante.
- En el caso de las mujeres con capacidad de gestación tratadas con micofenolato deberán utilizar, antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizarlo, al menos, un método eficaz de anticoncepción (para mayor seguridad resulta aconsejable la utilización de dos).

### Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Micofenolato: nuevas recomendaciones sobre la prevención de embarazos. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. 22 enero 2018. Disponible en la página web de la AEMPS: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2018/Cellcept-I-PSUSA-DHPC-ES-propuesta-final-2.pdf> (consultado 26 febrero 2018).

**TABLA 1. MEDICAMENTOS EN ESPAÑA CON MICOFENOLATO  
(MICOFENOLATO DE MOFETILO, MICOFENOLATO SÓDICO O ÁCIDO MICOFENÓLICO)**

Medicamentos con micofenolato	Laboratorio TAC*
- Cellcept (micofenolato de mofetilo) 1g/5ml polvo para suspensión oral - Cellcept (micofenolato de mofetilo) 250 mg capsulas - Cellcept (micofenolato de mofetilo) 500 mg comprimidos - Cellcept (micofenolato de mofetilo) 500 mg, polvo para concentrado para solución para perfusión	Roche Farma
- Micofenolato de Mofetilo KERN PHARMA 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG	Kern Pharma
- Myfenax (micofenolato de mofetilo) 250 mg capsulas duras EFG - Myfenax (micofenolato de mofetilo) 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG	Teva BV
- Micofenolato de Mofetilo Accord 250 mg capsulas duras EFG - Micofenolato de Mofetilo Accord 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG - Micofenolato de Mofetilo Accord 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG - Ácido Micofenólico Accord Healthcare 180 mg comprimidos gastrorresistentes EFG - Ácido Micofenólico Accord Healthcare 360 mg comprimidos gastrorresistentes EFG	Accord Healthcare, S.L.U.
- Micofenolato de Mofetilo STADA 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG	Laboratorio Stada, S.L.
- Micofenolato Mofetilo NORMON 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG - Micofenolato Mofetilo NORMON 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG	Laboratorios Normón, S.A.
- Micofenolato de Mofetilo Sandoz 250 mg cápsulas duras EFG - Micofenolato de Mofetilo Sandoz 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG - Ceptava (micofenolato sódico) 180 mg comprimidos gastrorresistentes EFG - Ceptava (micofenolato sódico) 360 mg comprimidos gastrorresistentes EFG	Sandoz Farmacéutica, S.A.
- Micofenolato de Mofetilo TecniGen 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG - Micofenolato de Mofetilo TecniGen 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG	Tecnimede España Industria Farmacéutica, S.A.
- Micofenolato de Mofetilo UR 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG - Micofenolato de Mofetilo Aristo 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG - Micofenolato de Mofetilo Aristo 250 mg capsulas duras EFG	Aristo Pharma Iberia, S.L.
- Micofenolato de mofetilo Mylan 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG	Mylan Pharmaceuticals, S.L.
- Myfortic (micofenolato sódico) 180 mg comprimidos gastrorresistentes - Myfortic (micofenolato sódico) 360 mg comprimidos gastrorresistentes	Novartis Farmaceutica
- Micofenolato de mofetilo Cinfa 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG - Micofenolato de mofetilo Cinfa 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG	Laboratorio Cinfa, S.A.

\* EFG: Equivalente Farmacéutico genérico. TAC: titular de la autorización.

## VIGILAR LA FUNCIÓN HEPÁTICA Y NO INICIAR NUEVOS TRATAMIENTOS CON ESMYA® (ULIPRISTAL) COMO MEDIDAS CAUTELARES

Se han establecido medidas provisionales tras la notificación de casos graves de daño hepático en mujeres tratadas con Esmya® (ulipristal) mientras se finaliza la evaluación detallada de toda la información disponible. Se recomienda a los profesionales sanitarios no iniciar nuevos tratamientos o ciclos de tratamiento con Esmya®. En las pacientes actualmente en tratamiento, se debe monitorizar la

función hepática al menos mensualmente durante el tratamiento y entre 2 a 4 semanas después de finalizarlo, así como en el caso de aparición de signos o síntomas compatibles con daño hepático; suspender el tratamiento en el caso de que los valores de transaminasas superen 2 veces el valor superior normal; informar a las pacientes sobre los posibles síntomas de daño hepático.

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> a los profesionales sanitarios de las medidas provisionales mientras finaliza la evaluación de toda la infor-

mación existente sobre los graves daños hepáticos asociados al uso de **Esmya®**.

El principio activo de **Esmya®** es **acetato de ulipristal**. Está indicado para el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva. También es el principio activo del medicamento **ellaOne®**, autorizado como anticonceptivo de emergencia. No se han notificado casos de daño hepático grave relacionados con el uso de **ellaOne® (acetato de ulipristal)** y la revisión en curso no afecta a este último medicamento.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha iniciado una reevaluación del balance beneficio-riesgo de **Esmya®**, motivada por la notificación de varios casos de daño hepático grave, incluyendo algunos que condujeron al trasplante hepático en la paciente.

## ■ RECOMENDACIONES

Como medida de precaución, y hasta que finalice dicha evaluación, se ha considerado necesario establecer medidas provisionales cautelares con objeto de dar la máxima protección a las pacientes. Por todo lo anterior, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- No iniciar nuevos tratamientos con **Esmya®** o nuevos ciclos de tratamiento en aquellas pacientes que hayan finalizado uno.
- En las pacientes actualmente en tratamiento:
  - Monitorizar la función hepática al menos mensualmente durante el tratamiento y entre 2 a 4 semanas después de finalizarlo.
  - Realizar pruebas de función hepática inmediatamente en el caso de aparición de signos o síntomas compatibles con daño hepático.
  - Interrumpir el tratamiento en el caso de que los valores de transaminasas superen 2 veces el valor superior normal.
  - Informar a las pacientes sobre los posibles síntomas de daño hepático (náuseas, vómitos, dolor en hipocondrio derecho, anorexia, astenia, ictericia) e indicarles que, en caso de aparición, contacten con su médico.

La AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante sobre este asunto y las conclusiones finales de la evaluación en marcha.

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esmya®: vigilar la función hepática y no iniciar nuevos tratamientos como medidas cautelares. Nota informativa MUH (FV), 2/2018, de 9 de febrero de 2018. Disponible en la página web de la AEMPS: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH\\_FV\\_02-Esmya.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_02-Esmya.htm) (consultado 26 febrero 2018).

## ÁCIDO VALPROICO: NUEVAS MEDIDAS PARA EVITAR LA EXPOSICIÓN DURANTE EL EMBARAZO

**Tras la evaluación de los datos de utilización de los medicamentos que contienen ácido valproico, se recomiendan nuevas restricciones de uso y la introducción de un plan de prevención de embarazos para mujeres con capacidad de gestación. En niñas y en mujeres con capacidad de gestación, no se debe utilizar ácido valproico, excepto que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica y se cumplan las condiciones del plan de prevención de embarazos. En mujeres embarazadas no se debe utilizar ácido valproico en el trastorno bipolar. En caso de epilepsia solamente se podrá utilizar si no es posible otra alternativa terapéutica. El plan de prevención de embarazos 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.**

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> de las recomendaciones de uso para los medicamentos con **ácido valproico** que se han acordado en el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC).

En el año 2014 se llevó a cabo una revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen **ácido valproico**, motivada por los resultados de estudios publicados que mostraban un riesgo de trastornos en el neurodesarrollo a largo plazo en niños nacidos de mujeres tratadas con **ácido valproico** (hasta en el 40% de los casos), así como por su conocido riesgo de malformaciones congénitas (en aproximadamente el 10% de los casos).

Como conclusión de esta revisión, se restringió su uso y se establecieron recomendaciones para niñas, adolescentes y mujeres con capacidad de gestación (ver nota informativa de la AEMPS MUH(FV), 16/2014), elaborándose materiales informativos para profesionales sanitarios y pacientes con objeto de difundir esta información de seguridad (ver “*Materiales informativos de seguridad*” en: <https://www.aemps.gob.es/cima/materiales.doc>). Adicionalmente se requirieron estudios en los que se analizase la utilización de estos medicamentos en la práctica clínica con objeto de valorar si estas medidas eran efectivas para minimizar los riesgos.

Los resultados de estos estudios indican que las medidas adoptadas no fueron suficientemente efectivas, concluyéndose que es necesario intensificar las restricciones de uso establecidas anteriormente e introducir nuevas medidas para mejorar la información y el asesoramiento de las mujeres.

## ■ RECOMENDACIONES

El PRAC ha recomendado modificar las condiciones de autorización con nuevas contraindicaciones de uso y la puesta en marcha de un plan de prevención de embarazos. Las recomendaciones del PRAC son:

- En relación con las modificaciones de las condiciones de uso autorizadas:
  - 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 embarazos incluye las siguientes condiciones:
  - Evaluar capacidad de embarazo en todas las mujeres.
  - Informar y asesorar a la mujer sobre los riesgos del uso de **ácido valproico** durante el embarazo, según su edad y sus circunstancias personales. Las mujeres con capacidad de gestación o sus cuidadores deben entender los riesgos y estar de acuerdo con las condiciones del tratamiento que incluyen:
  - Realización de la prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el mismo.
  - Uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento.
  - Revisión del tratamiento, al menos anualmente. En dicha visita la paciente firmará el formulario anual de conocimiento del riesgo con el fin de asegurar que está correctamente informada sobre los riesgos del tratamiento.
  - Consulta con el médico y valoración de otras posibles alternativas terapéuticas en el caso de que se planifique un embarazo.
  - Consulta inmediata con el médico en el caso de embarazo.
- Con objeto de facilitar al médico la labor informativa y aportar información y asesoramiento adecuado a la paciente, así como su aceptación de las condiciones del tratamiento, se actualizarán los materiales informativos, consistentes en guías para profesionales sanitarios y pacientes, así como una tarjeta de información para las pacientes.
- Adicionalmente, se incluirá una advertencia y la tarjeta de información para las pacientes en los envases de los medicamentos que contienen **ácido valproico**.

Según la normativa en vigor en la Unión Europea, estas recomendaciones deberán ser ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

**Finalmente la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios verificar que se cumplen las condiciones del plan de prevención de embarazos en las mujeres en edad fértil con capacidad de gestación que actualmente estén en tratamiento con ácido valproico y recuerda que este sólo debe de utilizarse en las condiciones autorizadas.**

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ácido valproico: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo. Nota informativa MUH (FV), 3/2018, 13 febrero 2018. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI-MUH\\_FV\\_3-acido-valproico.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI-MUH_FV_3-acido-valproico.pdf) (consultado 26 febrero 2018).

## 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 colaboradora entre todas las 28 agencias nacionales, se presentan los cambios y se acuerdan en las reuniones mensuales del PRAC. A continuación se muestran los últimos cambios de información acordados en el PRAC.**

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado los cambios en las fichas técnicas y los prospectos de los siguientes medicamentos que se describen en la **Tabla 2**, según informa<sup>1</sup> la AEMPS en su Boletín Mensual de diciembre de 2017.

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.

## Referencias

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, diciembre 2017, páginas 7 y 8. Disponible en la web: [https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/diciembre/docs/boletin-mensual-MUH\\_diciembre-2017.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/diciembre/docs/boletin-mensual-MUH_diciembre-2017.pdf) (consultado 26 febrero 2018).

TABLA 2. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS

Fármaco (medicamentos)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Certolizumab pegol (Cimzia®)	Reacciones graves de la piel	Se ha identificado empeoramiento de la dermatomiositis, así como reacciones graves de la piel tales como síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme en pacientes que recibían tratamiento con certolizumab.
Empaglifloicina (Jardiance®) y empaglifloicina/ metformina (Synjardy®)	Pielonefritis y urosepsis	Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de pielonefritis y urosepsis en pacientes tratados con empagliflozina y empaglifloicina/metformina.
Ibuprofeno (Algiasdin®, Algídrin®, Aiprofeno®, Buscafem®, Byner®, Dalsy®, Doltra®, Espidiol®, Febradol®, Fiedosin®, Iblasin®, Ibudol®, Ibufarmalid®, Ibukern®, Ibupirac®, Ibusan®, Junifen®, Junipro®, Liderfeme®, Neobrufen®, Normodol®, Novidol®, Nurofen®, Paidofebri®, Pirexin®, Poindol®, Solibu®, Todalgil®, Pedea®) e ibuprofeno-lisina (Algídrin®, Algífast®, Alogesia®, Doctril®, Dolorac®, Norvectan®)	DRESS y acidosis metabólica por sobredosis	Se ha identificado reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) como nueva reacción adversa asociada a la administración de este medicamento. Asimismo, se ha identificado acidosis metabólica en caso de intoxicación grave (sobredosis).
Insulinas (ver Grupo ATC: A10A Insulinas y análogos, con 34 medicamentos)	Riesgo de errores de medicación asociado a la extracción de insulina de plumas precargadas y cartuchos, que puede provocar un control glucémico inadecuado	En noviembre de 2016 se publicó una alerta de seguridad en el Reino Unido que informaba sobre el riesgo que comporta la extracción de la insulina de las plumas o de los cartuchos desechables. Los profesionales sanitarios ingleses advirtieron a las autoridades sanitarias de que en la información de producto de algunos medicamentos que contienen insulina se permite la extracción de solución del cartucho o la pluma con una jeringa e inyectarla directamente al paciente. Esta práctica aumenta el riesgo de errores de medicación y puede provocar una falta de control glucémico en el paciente. Se incluirá en la ficha técnica y el prospecto de todos los medicamentos que contengan insulina, que no se debe utilizar una jeringa para retirar insulina de una pluma precargada, de un cartucho o de una bomba de insulina, práctica que puede provocar errores de dosificación con el consiguiente riesgo para el paciente.
Ioduro de sodio (131I) (Caption®, Theracap®, y EFG)	Hiponatremia	Se han notificado casos graves de hiponatremia después del tratamiento con ioduro de sodio en pacientes de edad avanzada que se sometieron a una tiroidectomía total. Los factores de riesgo al inicio del tratamiento con ioduro de sodio incluyen edad avanzada, sexo femenino, uso de diuréticos tiazídicos e hiponatremia. Se deben considerar medir regularmente los electrolitos en suero para estos pacientes.
Ipilimumab (Yervoy®)	Histiocitosis hematofágica y penfigoide	Se ha notificado histiocitosis hematofágica en relación con la terapia con <b>ipilimumab</b> , dicha reacción adversa en su mayoría se resolvió adecuadamente con el tratamiento con corticosteroides. En la mayor parte de los casos notificados, los pacientes recibían tratamiento simultáneo con <b>nivolumab</b> , se produjo un tratamiento previo o simultáneo con un inhibidor de PD-1 o PD-L1. Se debe tener precaución cuando se administre ipilimumab después o en combinación con un inhibidor de PD-1 o PD-L1. Se han notificado casos de penfigoide asociados al uso de <b>ipilimumab</b> después de su comercialización. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción y que penfigoide es una reacción adversa conocida para otros fármacos del mismo grupo farmacológico, se ha considerado que a la asociación de penfigoide con el uso de <b>ipilimumab</b> es posible.
Mefloquina (Lariam® como Medicamento Extranjero)	Insomnio	Se ha identificado insomnio como nueva reacción adversa relacionada con la administración del medicamento.
Olaratumab (▼ Lartruvo®)	Reacciones anafilácticas/ shock anafiláctico	Se han notificado reacciones anafilácticas/shock anafiláctico como reacciones relacionadas con la perfusión de <b>olaratumab</b> .
Promestrieno (Colpotrofin® crema vaginal)	Hemorragia vaginal	Se ha identificado hemorragia vaginal como nueva reacción adversa asociada la administración del medicamento.

**TABLA 2. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS (Cont.)**

Fármaco (medicamentos)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Propionato de fluticasona (Flixosane® gotas nasales y pulverización nasal, Flonase® pulverización nasal y EFG)</b>	Úlceras nasales	Se han identificado úlceras nasales como nueva reacción adversa asociada al medicamento administrado por <b>vía nasal</b> .
<b>Tofacitinib (Xeljanz®)</b>	<b>Angioedema</b>	Se han identificado casos de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y urticaria asociados a la administración de <b>tofacitinib</b> . En caso de producirse una reacción alérgica el medicamento debe suspenderse inmediatamente.
<b>Vacuna frente al virus de la encefalitis japonesa (Ixiaro®)</b>	<b>Síncope</b>	Se ha identificado síncope como nueva reacción adversa asociada a la administración de la vacuna.
<b>Zonisamida (Zonegran® y EFG)</b>	<b>Poco peso al nacer en neonatos expuestos en el útero al medicamento</b>	Los datos de un estudio publicado sugieren un aumento de la proporción de niños con poco peso al nacer (PPN), prematuros o pequeños para su edad gestacional (PEG). Por tanto, <b>zonisamida</b> no se debe utilizar en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea claramente necesario y solo si se considera que el posible beneficio justifica el riesgo para el feto.

(▼): medicamentos de 'seguimiento adicional' (durante sus primeros 5 años desde la autorización) de los que se recomienda la notificación de TODAS las sospechas de reacciones adversas que identifiquen los ciudadanos y los profesionales sanitarios,

## IMPORTANTE

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H.

### ¿QUÉ NOTIFICAR?

Se deben notificar las **sospechas de RAM**:

- con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS,
- principalmente las **RAM 'graves'** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicalemente importantes y las trasmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o **RAM 'inesperadas'** de cualquier medicamento,
- con medicamentos de **'seguimiento adicional'** (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con triángulo negro en la web de la AEMPS, en la sección de CIMA con criterio de búsqueda del "Triángulo negro": <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
- las que sean consecuencia de **'errores de medicación'**, que ocasionen daño en el paciente,
- las originadas por **'interacciones'** con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

### ¿CÓMO NOTIFICAR?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las 'tarjetas amarillas'. Consulte en este directorio su **Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente**.

**MÉTODO ELECTRÓNICO:** se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para **ciudadanos**, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

### ¿DÓNDE CONSEGUIR TARJETAS AMARILLAS?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del "Catálogo de Medicamentos" y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serf.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serf.pdf).

### ¿DÓNDE CONSULTAR LAS FICHAS TÉCNICAS Y PROSPECTOS DE LOS MEDICAMENTOS?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es> >> seleccionando >> "**CIMA: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS, Humanos**", se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT Plus.

**NOTA:** la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.