

Información de seguridad procedente de la evaluación periódica

de los datos de farmacovigilancia que decide el 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; PSUR en inglés) de forma colaboradora entre las 27 agencias regulatorias 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.

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 la AEMPS en su Boletín de Seguridad de Medicamentos de Uso humano de junio de 2021 (AEMPS, 2021). 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
Baclofeno oral (Lioresal®)	Información de seguridad de pacientes con insuficiencia renal terminal . Síntomas de sobredosis	En pacientes con insuficiencia renal terminal tratados con hemodiálisis crónica, se han observado signos y síntomas neurológicos de sobredosis, incluidas manifestaciones clínicas de encefalopatía tóxica, con dosis de 5 mg/día. Se ha añadido como síntoma de sobredosis de baclofeno oral el tinnitus.
Ceftriaxona (Medaxone® y EFG)	Nuevas reacciones adversas	Hepatitis, hepatitis colestásica
Crizanlizumab (▼Adakveo®, autorizado no comercializado)	Reacciones relacionadas con la perfusión	Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP), incluidos episodios de dolor intenso que requirieron hospitalización. La mayoría de estas RRP se produjeron durante o tras pocas horas de la finalización de la primera o segunda perfusión. Sin embargo, también se ha notificado la aparición tardía de episodios de dolor intenso después de perfusiones anteriores bien toleradas. Algunos pacientes también han experimentado complicaciones posteriores, como síndrome torácico agudo y embolia grasa, en particular los tratados con esteroides. Se debe vigilar a los pacientes y advertirles de posibles signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión, como dolor en diferentes zonas, cefalea, fiebre, escalofríos, náuseas,

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
		<p>vómitos, diarrea, fatiga, mareo, prurito, urticaria, sudoración, respiración entrecortada o jadeo.</p> <p>Se añaden las siguientes recomendaciones para el manejo de las reacciones relacionadas con la perfusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si se trata de reacciones leves (grado 1) a moderadas (grado 2): interrumpir temporalmente o reducir la velocidad de perfusión e iniciar tratamiento sintomático; para siguientes perfusiones, considerar la premedicación y/o una velocidad de perfusión más lenta. • Si se trata de reacciones graves (\geq grado 3): suspender el tratamiento e iniciar tratamiento sintomático apropiado. • Se debe tener precaución con los corticoesteroides en pacientes con enfermedad de células falciformes a menos que estén clínicamente indicados (por ejemplo, tratamiento de la anafilaxia).
Fostamatinib (▼Tavlesse®)	Nuevas reacciones adversas	Cefalea
Givosirán (▼Givlaari®, autorizado no comercializado)	Nuevas reacciones adversas	Pancreatitis
Hexafluoruro de azufre (Sonovue®)	Reacciones de hipersensibilidad	<p>Se han observado reacciones graves de hipersensibilidad durante o poco después de la administración del hexafluoruro de azufre en pacientes sin exposición previa a productos de microburbujas de este principio activo, incluidos pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas al macrogol, también conocido como polietilenglicol (PEG).</p> <p>Puesto que el hexafluoruro de azufre contiene PEG, puede existir un mayor riesgo de reacciones graves en pacientes con reacciones previas de hipersensibilidad al PEG. Para controlar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves, se recomienda mantener a todos los pacientes bajo estrecha supervisión médica durante y al menos 30 min tras la administración de hexafluoruro de azufre.</p>
Hidroxizina cloruro / pamoato de hidroxizina y todas las combinaciones fijas de hidroxizina (Atarax® y EFG)	Nuevas reacciones adversas	Aumento de peso
Ibrutinib (Imbruvica®)	Acontecimientos hepáticos Hemorragia ocular	<p>Se han notificado casos de hepatotoxicidad, reactivación de hepatitis B y casos de hepatitis E, que puede ser crónica, en pacientes tratados con ibrutinib. Asimismo, se han notificado casos de insuficiencia hepática, algunos con desenlace mortal. Por tanto, se debe conocer la función hepática y el estadio del virus de la hepatitis antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes deben de ser vigilados periódicamente para valorar cambios en la función hepática durante el tratamiento. Según esté clínicamente indicado, se deben realizar test de carga viral y de serología para infección de hepatitis de acuerdo con las guías clínicas. En caso de alteración hepática, se aconseja consultar a un especialista para su manejo.</p> <p>Se ha añadido la hemorragia ocular, en algunos casos asociada con pérdida de visión, como posible reacción adversa.</p>
Midostaurina (▼Rydapt®)	Nuevas reacciones adversas	Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.
Nintedanib, en su indicación respiratoria (Ofev®)	Microangiopatía trombótica	Los inhibidores de la vía del VEGF pueden producir microangiopatía trombótica (MAT). Si se observan hallazgos analíticos o clínicos sugestivos de MAT en un paciente tratado con nintedanib, se debe interrumpir el tratamiento y llevar a cabo una evaluación meticulosa.
Poliestirenosulfonato (Resincalcio®, Resinsodio®, Sorbisterit®)	Estenosis gastrointestinal isquémica	Se ha notificado estenosis gastrointestinal, isquemia intestinal y sus complicaciones (necrosis y perforación), algunas de ellas con desenlace mortal, en pacientes tratados con sulfonato de poliestireno solo o en combinación con sorbitol.

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Pegvaliase (▼Palyzziq®, autorizado no comercializado)	Nuevas reacciones adversas	Disnea
Perindopril (Coversyl®, Coversoral® y EFG)	Nuevas reacciones adversas	Secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), depresión, anuria/oliguria, sofocos
Posaconazol (Noxafil® y EFG) Ácido transretinoico o tretinoína (Vesanoid®)	Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: ácido transretinoico o tretinoína	Dado que el ácido transretinoico se metaboliza por las enzimas hepáticas del CYP450, en particular la CYP3A4, la administración concomitante con posaconazol, potente inhibidor de la CYP3A4, puede dar lugar a una mayor exposición a tretinoína y mayor toxicidad (sobre todo hipercalcemia). Se deben monitorizar los niveles de calcio en el suero y, si es necesario, realizar los ajustes apropiados de la dosis de tretinoína durante el tratamiento con posaconazol y durante los días posteriores al tratamiento.
Regorafenib (Stivarga®)	Nuevas reacciones adversas	Estreñimiento, lesión hepática grave (incluyendo insuficiencia hepática), y dolor (principalmente dolor abdominal y dolor de espalda).
Remdesivir (Veklury®)	Nuevas reacciones adversas	Bradicardia sinusal
Rituximab (Mabthera, ▼Rixathon®, ▼Truxima®, ▼Ruxience®)	Neoplasias malignas. Lactancia	Los datos disponibles no sugieren un aumento del riesgo de neoplasias malignas cuando rituximab se utiliza en indicaciones autoinmunes, más allá del riesgo de neoplasia maligna ya asociado con la enfermedad autoinmune subyacente. Los limitados datos sugieren niveles muy bajos en la leche materna (dosis infantil relativa inferior al 0,4%). Los pocos casos de seguimiento en lactantes describen un crecimiento y un desarrollo normal hasta el año y medio de vida. Sin embargo, como estos datos son limitados y los resultados a largo plazo en lactantes siguen siendo desconocidos, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con rituximab ni, idealmente, durante los 12 meses posteriores al tratamiento.
Susoctocog alfa (▼Obizur®, autorizado no comercializado)	Dosificación. Anticuerpos inhibidores. Acontecimientos tromboembólicos. Monitorización del tratamiento. Datos de seguridad	Una dosis inicial por debajo de las 200 U/kg recomendadas se ha asociado a una falta de eficacia. Se recomienda comprobar si existen anticuerpos anti-rpFVIII antes de comenzar el tratamiento con susoctocog alfa, aunque el tratamiento puede iniciarse según el criterio del médico antes de recibir el resultado de la prueba. Las posteriores decisiones de tratamiento dependerán de los resultados de la monitorización de los niveles de factor VIII. La falta de eficacia podría deberse a los anticuerpos inhibidores contra susoctocog alfa. Si se sospecha de la presencia de tales anticuerpos y existe una falta de eficacia, se considerarán otras opciones de tratamiento. Por otra parte, una actividad elevada y mantenida de factor VIII en la sangre puede predisponer a la aparición de acontecimientos tromboembólicos. Las personas con enfermedad cardiovascular preexistente y las de edad avanzada son especialmente vulnerables. Es preciso subrayar que la actividad del factor VIII determinada mediante el ensayo cromogénico es, por lo general, inferior a la actividad de factor VIII determinada por el ensayo de coagulación de una etapa. Para cuantificar la actividad de factor VIII en un paciente se debe utilizar siempre el mismo método analítico, recomendándose utilizar el ensayo de una etapa, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia y la tasa de recuperación media de susoctocog alfa. Por último, en el estudio clínico de susoctocog alfa para la hemofilia adquirida, se evaluó la seguridad en 29 pacientes adultos: 19 no presentaron un título detectable de inhibidor del factor VIII anti-porcino en el momento basal); de ellos, 12 no presentaron un título detectable de factor VIII anti-porcino tras el tratamiento, 5 experimentaron un aumento del título ($\geq 0,6$ UB/ml), a 2

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Tofacitinib (▼Xeljanz®)	Eventos cardiovasculares graves. Neoplasias. Uso en pacientes mayores de 65 años	<p>sujetos no se les analizaron sus muestras tras el tratamiento y 7 desarrollaron reacciones anamnésicas con un aumento \geq 10 UB de inhibidores del factor VIII humano y/o de la secuencia porcina del factor recombinante.</p> <p>Teniendo en consideración el aumento de riesgo de infecciones graves, infarto de miocardio y el desarrollo de neoplasias en pacientes mayores de 65 años, se deberá usar tofacitinib en estos pacientes solamente en caso de que no exista alternativa terapéutica disponible.</p> <p>Se han observado eventos cardiovasculares graves en pacientes en tratamiento con tofacitinib. En un estudio realizado en pacientes con artritis reumatoide con edades de \geq 50 años, con al menos un factor de riesgo cardiovascular, se observó un aumento en la incidencia de infarto de miocardio en aquellos pacientes que fueron tratados con tofacitinib en comparación con aquellos tratados con inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF). En pacientes con edades $>$ 65 años, pacientes exfumadores y en pacientes con otros factores de riesgo cardiovasculares, se deberá administrar tofacitinib solamente si no existen otras alternativas terapéuticas disponibles.</p> <p>Por otra parte, en un estudio realizado en pacientes con artritis reumatoide que tenían \geq 50 años y algún factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento en la incidencia de neoplasias, en particular en cáncer de pulmón y linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma), en aquellos pacientes tratados con tofacitinib en comparación con aquellos tratados con anti-TNF. Los eventos de cáncer de pulmón y linfoma en pacientes tratados con tofacitinib, se observaron en otros ensayos clínicos y tras su autorización. También se ha observado el desarrollo de otras neoplasias, incluyendo, entre otras, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas. Por tanto, en pacientes con edades de $>$ 65 años, pacientes exfumadores y en pacientes con otros factores de riesgo de neoplasias (por ejemplo, presencia o antecedentes de neoplasias diferentes de cáncer de piel no melanoma tratado con éxito) se deberá administrar tofacitinib solamente si no existen otras alternativas terapéuticas disponibles. Asimismo, se ha añadido a la información de este medicamento los eventos de cáncer de pulmón, linfoma e infarto de miocardio.</p>

(▼): 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 (RAM) que identifiquen los ciudadanos y los profesionales sanitarios. Ver "¿Cómo notificar?" en la sección Información importante.

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Boletín de Seguridad de Medicamentos de uso Humano, junio 2021. Publicado el 17 de septiembre de 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-junio-de-2021/> (consultado a 3 de noviembre de 2021).