

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)

Mariano Madurga Sanz

Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

En las reuniones mensuales del PRAC –Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia– se deciden 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 27 agencias nacionales, el Estado miembro principal que realiza la evaluación única de los IPS, o PSUSA (*Periodic Safety Update report Single*

Assessments), propone los cambios que, en su caso, se aprueban en las reuniones mensuales del PRAC. Cuando afectan a medicamentos de registros nacionales se validan por el CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human), de la red de Jefes de todas las Agencias de Medicamentos (HMA, Heads of Medicines Agencies) en sus reuniones mensuales, durante 3 días. Se cierra así un procedimiento único, complejo y colaborativo de las 27 agencias nacionales de medicamentos de la UE.

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 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en sus *Boletines mensuales de Seguridad de Medicamentos de Uso humano* del mes de noviembre y de diciembre de 2022 (AEMPS, 2022a; AEMPS, 2022b).

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
Amoxicilina (Amitron®, Clamoxyl® y EFG) y amoxicilina/ácido clavulánico (Augmentine®, Medoclav® y EFG)	Síndrome de Kounis y síndrome de enterocolitis inducido por fármaco	Las reacciones de hipersensibilidad pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. Se han notificado síndromes de enterocolitis inducido por fármaco (DIES) principalmente en niños que reciben amoxicilina/clavulánico. DIES es una reacción alérgica cuyo síntoma principal son los vómitos prolongados (de 1 a 4 h después de la administración del medicamento) en ausencia de síntomas alérgicos en la piel o respiratorios. Otros síntomas pueden incluir dolor abdominal, diarrea, hipotensión o leucocitosis con neutrofilia. Ha habido casos graves con progresión a shock.

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
		Se ha observado cristaluria debido a la amoxicilina que en algunos casos ha provocado fallo renal. Se incluyen en la lista de reacciones adversas: enfermedad por IgA lineal, meningitis aséptica, síndrome de Kounis, DIES, cristaluria (incluyendo lesión renal aguda). Además, en las combinaciones de amoxicilina/clavulánico se incluye pancreatitis aguda como posible reacción adversa.
Atezolizumab (▼Tecentriq®)	Linfocitosis hemofagocítica	Se han notificado casos de linfocitosis hemofagocítica (LHH), incluidos casos mortales, en pacientes tratados con atezolizumab. Debe considerarse una posible LHH cuando la presencia del síndrome de liberación de citocinas es atípica o prolongada y vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de LHH. En caso de sospecha de LHH, es necesario interrumpir permanentemente el tratamiento con atezolizumab y remitir a los pacientes a un especialista para confirmar su diagnóstico y tratamiento posterior. Se debe tener en cuenta la posible complicación de perforación gastrointestinal asociada a colitis.
Bleomicina (Bleomicina EFG)	Leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico	Se han notificado casos de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico en pacientes que han recibido tratamiento concomitante con bleomicina y otros agentes antineoplásicos.
Cabotegravir (▼Vocabria®)	Nuevas reacciones adversas	Hipersensibilidad
Cefuroxima (Prokam®, Ximaract® Zanetin®, Zinnat® y EFG)	Síndrome de Kounis y reacciones adversas cutáneas graves	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (arteriospasma coronario alérgico agudo que puede derivar en un infarto de miocardio). Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves que incluyen: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrosis epidérmica tóxica (NET) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas y realizar un seguimiento estrecho de las reacciones cutáneas. En caso de aparición, se debe suspender la cefuroxima inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET o DRESS con el uso de cefuroxima, no se debe reiniciar el tratamiento con cefuroxima en este paciente en ningún momento.
Ciclosilicato de sodio y zirconio (▼Lokelma®)	Perforación intestinal	Se han notificado casos de perforación intestinal con quelantes de potasio incluido el ciclosilicato de sodio y zirconio.
Eritromicina sistémica (Pantomicina® y EFG)	Interacciones con otros medicamentos Uso durante el embarazo	La administración concomitante de eritromicina y lomitapida (▼Lojuxta®) está contraindicada debido al potencial de que se produzca un aumento notable de las transaminasas. Debido al potencial de ocasionar arritmia cardíaca y efectos adversos cardiovasculares graves, la eritromicina debe usarse con precaución en los pacientes que reciban hidroxycloquina o cloquina, ya que prolongan el intervalo QT. Se debe tener precaución con el uso concomitante de la eritromicina con corticosteroides sistémicos e inhalados que se metabolizan principalmente por el CYP3A debido al potencial de que se produzca un aumento de la exposición sistémica a los corticosteroides. En caso de uso concomitante, debe vigilarse la aparición de reacciones adversas debidas a los corticosteroides sistémicos.

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
		Los estudios epidemiológicos disponibles sobre el riesgo de malformaciones congénitas graves con el uso de macrólidos como la eritromicina durante el embarazo proporcionan resultados contradictorios. Algunos estudios observacionales en humanos han identificado malformaciones cardíacas tras la exposición a medicamentos con eritromicina durante el embarazo temprano.
Fentanilo (parches transdérmicos) (Doloxital®, Durfenta®, Durogesic®, Fendivia®, Matrifen® y EFG)	Tolerancia y dependencia	Debido a los riesgos asociados a la ingestión accidental, el uso indebido y el abuso, incluida la muerte, es necesario aconsejar a los pacientes y a sus cuidadores que mantengan los parches transdérmicos de fentanilo en un lugar seguro y protegido al que no puedan acceder otras personas. Durante el tratamiento se tienen que realizar contactos frecuentes entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento. El uso repetido de fentanilo puede provocar un trastorno por uso de opioides (TUO). El riesgo de TUO es mayor con dosis más altas y con una duración más prolongada del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo deben acordarse con el paciente los objetivos y el plan de interrupción del tratamiento. Antes y durante el tratamiento, también deberá informarse al paciente de los riesgos y los signos del TUO y la importancia de buscar asistencia médica en caso de aparición. Puede aparecer tolerancia con el uso repetido.
Fentanilo (parches transdérmicos y solución inyectable) (Doloxital®, Durfenta®, Durogesic®, Fendivia®, Matrifen® y EFG)	Leucoencefalopatía tóxica	Se han descrito casos de <i>leucoencefalopatía tóxica</i> con la sobredosis de fentanilo.
Fexofenadina (Telfast® y EFG)	Interacción con otros medicamentos (apalutamida) Visión borrosa	Fexofenadina es una P-glicoproteína (P-gp) y sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP). El uso concomitante de fexofenadina con inhibidores o inductores de la P-gp puede modificar la exposición a la fexofenadina. Un estudio clínico demostró que la coadministración de apalutamida (▼Erleada®) (un inductor débil de la P-gp) y una dosis oral única de 30 mg de fexofenadina dio lugar a una disminución del 30% del AUC de la fexofenadina. Se ha identificado <i>visión borrosa</i> como posible reacción adversa de fexofenadina.
Ivermectina (Ivergalen®)	Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)	Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG) como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, con la administración de ivermectina. En el momento de la prescripción, es necesario informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar la aparición de reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se deberá retirar inmediatamente la ivermectina y considerar un tratamiento alternativo solicitando ayuda médica inmediatamente si observa alguno de los siguientes síntomas: manchas rojizas no elevadas, o manchas circulares o en forma de moneda en el tórax, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estos eritemas cutáneos graves pueden ir precedidos de fiebre y síntomas gripales (SSJ, NET). Si el paciente ha desarrollado una reacción adversa cutánea grave, como SSJ o NET, con el uso de ivermectina, no deberá reanudarse el tratamiento con ivermectina en ningún momento.

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Lamivudina / tenofovir disoproxilo (EFG)	Nuevas reacciones adversas	Disminución de la densidad ósea.
Metoxiflurano (autorizado, no comercializado) (Penthrox®)	Depresión respiratoria	Se ha notificado depresión respiratoria también con dosis analgésicas.
Omeprazol (Arapride®, Aulcer®, Belmazol®, Dolintol®, Gastrimut®, Improzol®, Losec®, Nuclosina®, Omekaste®, Omeprotect®, Parizac®, Pepticum®, Ulceral®, Ulcesep® y EFG)	Nefritis tubulointersticial	Se ha observado nefritis tubulointersticial (NTI) aguda, que puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. La nefritis tubulointersticial aguda puede evolucionar a insuficiencia renal. El omeprazol debe suspenderse en caso de sospecha de NTI, iniciando el tratamiento adecuado. <u>Nota: revisar la reseña específica en este número de PAM.</u>
Oxicodona (Oxycontin®, Oxynorm®, Taioma® y EFG)	Trastorno por uso de opioide (TUO) Dependencia Leucoencefalopatía tóxica	Una dosis más alta y una duración más prolongada del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar trastorno por uso de opioide (TUO). Antes de iniciar el tratamiento con oxicodona y durante el tratamiento, se debe acordar con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción e informarle sobre los riesgos y los signos de TUO. Si se presentan estos signos, se debe recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico. El uso repetido de oxicodona puede causar <i>dependencia</i> incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia de drogas puede variar según los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides. Se ha observado <i>leucoencefalopatía tóxica</i> con sobredosis de oxicodona.
Pemigatinib (autorizado, no comercializado) (▼Pemazyre®)	Calcililaxis no urémica	Se han notificado casos de mineralización de los tejidos blandos, incluida la calcililaxis no urémica, durante el tratamiento con pemigatinib.
Risankizumab (▼Skyrizi®)	Nuevas reacciones adversas	Erupción, urticaria.
Sacituzumab govitecán (▼Trodelvy®)	Nuevas reacciones adversas	Neumonía.
Siponimod (▼Mayzent®)	Infecciones	Se recomienda realizar evaluaciones del recuento sanguíneo completo antes del inicio del tratamiento y a los 3-4 meses después del inicio del tratamiento y a partir de entonces como mínimo anualmente, así como en cualquier momento del tratamiento en el caso de que aparezcan signos de infección.
Triptorelina (Decapeptyl®, Gonapeptyl®)	Hipertensión intracraneal idiopática Hígado graso	Se ha notificado hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebri) en pacientes pediátricos. Debe advertirse a los pacientes y/o a sus cuidadores sobre la posible aparición de signos y síntomas de hipertensión intracraneal idiopática, como cefalea intensa o recurrente, alteraciones de la visión y acúfenos. Si se produce hipertensión intracraneal idiopática, se debe considerar la interrupción del tratamiento. A partir de los datos epidemiológicos en adultos, se observa que los pacientes pueden experimentar cambios metabólicos, entre ellos <i>hígado graso</i>.
Tucatinib (autorizado, no comercializado) (▼Tukysa®)	Diarrea	Se debe instaurar el tratamiento médico oportuno en caso de persistencia de diarrea de grado 2 concomitante con náuseas y/o vómitos de grado ≥2 concomitantes.
Vandetanib (▼Caprelsa®)	Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RACG)	Se han notificado RACG, incluida la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), que pueden ser amenazantes para la vida o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas y tener un control cuidadoso para detectar reacciones en la piel.

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
		En caso de sospecha de SJS o NET, se debe suspender el tratamiento y derivar al paciente a una unidad especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o NET, es necesario suspender el tratamiento de forma permanente y considerar un tratamiento alternativo.
Vinorelbina (oral, intravenoso) (Navelbine® y EFG)	Nuevas reacciones adversas	Embolia pulmonar. Síndrome de encefalopatía posterior reversible.
Vinorelbina (intravenoso) (Navelbine® y EFG)	Nuevas reacciones adversas	Hiperpigmentación de la piel (hiperpigmentación supravenosa en serpentina).
Zanubrutinib (▼Brukinsa®)	Nuevas reacciones adversas	Neutropenia febril. Dermatitis exfoliativa general.
Zonisamida (Cinal®, Nyzol®, Zonegran®, Zonesme® y EFG)	Embarazo	Antes de iniciar el tratamiento es necesario informar a la mujer sobre los posibles efectos del tratamiento en el feto en caso de embarazo y considerar la realización de una prueba de embarazo para descartar el mismo. Durante el tratamiento, las mujeres que tengan previsto un embarazo deben acudir a su especialista para reevaluar el tratamiento con zonisamida y considerar otras opciones terapéuticas antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción. En caso de embarazo o sospecha de este, la mujer deberá contactar con su médico inmediatamente.

(▼): 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**.

Esta información que se incorpora a las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos, supone una actualización permanente, por lo que es necesario consultar sus datos y la fecha de la actualización, al final del texto de las fichas técnicas y prospectos, cuando se consultan en la web de la AEMPS

(sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos).

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Boletín mensual de seguridad de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de noviembre de 2022. Publicado el 28 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-noviembre-de-2022/> (consultado a 27 de febrero de 2023).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Boletín mensual de seguridad de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de diciembre de 2022. Publicado el 8 de febrero de 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-diciembre-de-2022/> (consultado a 27 de febrero de 2023).

Información 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) o de un ciudadano, 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 o familiar (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. A su vez se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que desde 1995 coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y participa desde 1984 en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, junto con más de 140 países.

¿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 medicamento importantes y las transmisiones 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: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#lista_europea

- Las que sean consecuencia de 'errores de medicación', que ocasionen daño en el paciente,

- Las originadas por 'interacciones' con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumos 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: desde el 15 de enero de 2013 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 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.