

# 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

El PRAC es el Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia. En sus reuniones mensuales 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 colaborativa 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 y 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. Un procedimiento único, complejo y colaborativo de las 27 agencias nacionales de medicamentos de la Unión Europea. En la tabla siguiente 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 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.** Medicamentos que contienen 5-fluorouracilo, sus derivados u otras 5-fluoropirimidinas, que están actualmente comercializados o disponibles en España. Tomada de (AEMPS, 2023).

| Fármaco (medicamento/s)                               | Problema de seguridad (RAM) | Comentarios y recomendaciones   |
|---|-----------------------------|---|
| <b>Amikacina</b><br>(Amicacina EFG,<br>Amikacina EFG) | <b>Ototoxicidad</b>         | Existe un mayor riesgo de ototoxicidad en pacientes con mutaciones del ADN mitocondrial (en particular la sustitución de A por G en el nucleótido 1555 en el gen del ARNr 12S), incluso si los niveles séricos de aminoglucósidos están dentro del intervalo recomendado. En estos pacientes se deben considerar opciones de tratamiento alternativas.<br><br>En pacientes con antecedentes familiares de mutaciones relevantes o sordera inducida por aminoglucósidos, deben considerarse tratamientos alternativos o pruebas genéticas antes de la administración de amikacina. |

| Fármaco (medicamento/s)   | Problema de seguridad (RAM)   | Comentarios y recomendaciones   |
|---|---|---|
| <b>Bemiparina</b><br>(Hibor®)   | <b>Hipersensibilidad al principio activo</b>  | Se puede producir reacción de hipersensibilidad cruzada con otras heparinas y derivados de heparina. Bemiparina no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a heparina o sus derivados, incluidas otras heparinas de bajo peso molecular o sustancias de origen porcino.  |
| <b>Bosutinib</b><br>(Bosulif®; Uso Hospitalario)  | <b>Nuevas reacciones adversas</b>   | Enfermedad pulmonar intersticial.   |
| <b>Carbetocina</b><br>(Duratobal® y EFG; Uso Hospitalario)  | <b>Bradicardia</b>  | A la vista de los datos disponibles, existe una posibilidad razonable de aparición de bradicardia que puede provocar un paro cardíaco tras la administración de carbetocina.<br><br>Adicionalmente, se ha identificado la hipersensibilidad (incluyendo la reacción anafiláctica) como nueva reacción adversa.  |
| <b>Cenegermina</b><br>(▼Oxervate®, Diagnóstico Hospitalario) (aún no comercializado)  | <b>Nuevas reacciones adversas</b>   | Depósito corneal.   |
| <b>Colistimetato de sodio</b><br>(Colfinair®, Colixin®, Colobreathe®, Promixin® y EFG; Uso Hospitalario)                      | <b>Síndrome de pseudo-Bartter</b>   | Se han notificado casos de síndrome de pseudo-Bartter en niños y adultos tras la administración intravenosa de colistimetato de sodio. En caso de sospecha, se recomienda iniciar la monitorización de electrolitos séricos y un tratamiento apropiado. No obstante, la normalización del desequilibrio electrolítico podría no alcanzarse si no se suspende el colistimetato de sodio.   |
| <b>Dabrafenib</b><br>(Tafinlar®; Diagnóstico Hospitalario) y trametinib (Mekinist®; Diagnóstico Hospitalario)                 | <b>Linfohistiocitosis hemofagocítica</b>  | Se han notificado casos de linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) en pacientes tratados con dabrafenib en combinación con trametinib. Se deben tomar precauciones cuando se administren estos medicamentos en combinación. Si se confirma el diagnóstico de LHH, se debe suspender la administración de dabrafenib y trametinib, y se debe iniciar tratamiento para la LHH.  |
| <b>Diltiazem</b><br>(Angiodrox®, Carrelidon®, Cronodine®, Distival®, Lacerol®, Masdil®, Tilker®, Trumsal®, Uni-Masdil® y EFG) | <b>Insuficiencia renal aguda.</b><br><br><b>Uso concomitante con lomitapida (▼Lojuxta®) (aún no comercializado)</b> | Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda secundaria a la disminución de la perfusión renal en pacientes con enfermedad cardíaca existente, especialmente con función ventricular izquierda reducida, bradicardia o hipotensión graves. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal.<br><br>El uso concomitante de diltiazem y lomitapida está contraindicado. Diltiazem (un inhibidor moderado del CYP3A4) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lomitapida a través de la inhibición del CYP3A4, lo que supone un riesgo mayor de aumento de las enzimas hepáticas.<br><br>Adicionalmente se ha identificado síndrome lupus-like como nueva reacción adversa. |
| <b>Esomeprazol/ naproxeno</b><br>(Vimovo®)  | <b>Efectos renales</b>  | Se ha observado nefritis tubulointersticial aguda (NTI) en pacientes tratados con productos que contienen esomeprazol y naproxeno, y puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. La nefritis tubulointersticial aguda puede evolucionar a insuficiencia renal.<br><br>En caso de sospecha de NTI, suspender el tratamiento con el medicamento e iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado.   |
| <b>Estatinas</b><br>(atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, lovastatina y pitavastatina)     | <b>Miastenia gravis</b>   | Se han notificado casos de inducción <i>de novo</i> o exacerbación de la miastenia gravis o miastenia ocular preexistentes. En caso de exacerbación de los síntomas es necesario suspender la administración de estos fármacos. Se han notificado recurrencias tras la readministración de la misma estatina u otra diferente.  |
| <b>Inotersén</b><br>(▼Tegsedí®; Uso Hospitalario)   | <b>Trombocitopenia</b>  | Este medicamento se asocia a reducciones en el recuento de plaquetas, lo que puede provocar trombocitopenia en cualquier momento durante el tratamiento. Se recuerda la importancia de controlar los recuentos de plaquetas cada 2 semanas durante todo el tratamiento con inotersén, y durante 8 semanas tras la interrupción de este.   |

| Fármaco (medicamento/s)   | Problema de seguridad (RAM)                                    | Comentarios y recomendaciones   |
|---|--|---|
| <b>Metadona</b><br>(Eptadone®, Metasedin®, Misyo®)<br><b>y levometadona</b><br>(Levommetadona Molteni®) | <b>Trastorno por consumo de opioides (TCO)</b>                 | <p>Como ocurre con otros opioides, se puede desarrollar tolerancia y dependencia física o psicológica tras la administración repetida.</p> <p>El abuso o uso indebido intencionado del fármaco opioide puede provocar una sobredosis que puede ser potencialmente mortal.</p> <p>El riesgo de presentar TCO es mayor en los pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos) de trastornos relacionados con el consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de bebidas alcohólicas), en fumadores o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos mentales (p. ej., depresión mayor, ansiedad o trastornos de la personalidad).</p> <p>Es necesario realizar un seguimiento a los pacientes para detectar signos de comportamiento de búsqueda de fármacos (p. ej., solicitud de renovación anticipada del medicamento). Esto incluye la revisión de los opioides concomitantes y los psicofármacos (p. ej., las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.</p> |
|   | <b>Trastornos respiratorios relacionados con el sueño</b>      | <p>Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de forma proporcional a la dosis. En los pacientes que presentan ACS, se debe considerar reducir la dosis total de opioides.</p>   |
|   | <b>Interacción con depresores del sistema nervioso central</b> | <p>El uso concomitante de opioides y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) aumenta el riesgo de sobredosis de opioides, depresión respiratoria y muerte.</p>  |
|   | <b>Interacción con cannabidiol</b>                             | <p>La administración concomitante de cannabidiol puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de la metadona y levometadona.</p>  |
|   | <b>Leucoencefalopatía tóxica</b>                               | <p>Se ha observado leucoencefalopatía tóxica con la sobredosis de metadona y levometadona.</p>  |
| <b>Pegvaliasa</b><br>(▼Palyzqi®; Uso Hospitalario)<br>(aún no comercializado)                           | <b>Nuevas reacciones adversas</b>                              | <p>Diarrea, fatiga.</p>   |
| <b>Perampanel</b><br>(Fycompa®)   | <b>Trastorno psicótico</b>                                     | <p>Se han notificado casos de trastorno psicótico en pacientes tratados con perampanel. Si se observan cambios significativos en el estado de ánimo o en los patrones de conducta, se recomienda reducir la dosis de perampanel, y si los síntomas son graves, se debe considerar la suspensión del tratamiento.</p>  |
| <b>Regorafenib</b><br>(Stivarga®)   | <b>Microangiopatía trombótica</b>                              | <p>La microangiopatía trombótica (MAT), incluido púrpura trombótica trombocitopénica, se ha asociado con el uso de regorafenib. El diagnóstico de MAT debe considerarse en pacientes que presenten anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas fluctuantes, insuficiencia renal, y fiebre. En pacientes que desarrollen MAT el tratamiento con regorafenib debe suspenderse y establecerse tratamiento inmediato. Se ha observado reversión de los efectos de la MAT después de la suspensión del tratamiento.</p>   |
| <b>Relugolix/estradiol/acetato de noretisterona</b><br>(▼Ryeqo®)  | <b>Nuevas reacciones adversas</b>                              | <p>Angioedema, urticaria.</p>   |
| <b>Ropinirol</b><br>(Adartrel®, Requip®, Requip-Pro-lib®, Rolpryna® y EFG)                              | <b>Nuevas reacciones adversas</b>                              | <p>Erección peneana espontánea, hipo.</p>   |
| <b>Semaglutida</b><br>(▼Ozempic®, ▼Rybelsus®)   | <b>Nuevas reacciones adversas</b>                              | <p>Vaciamiento gástrico retardado.</p>  |
| <b>Vacuna recombinante COVID-19</b><br>(▼Vaxzevria®)  | <b>Nuevas reacciones adversas</b>                              | <p>Vasculitis cutánea.</p>  |

| Fármaco (medicamento/s)   | Problema de seguridad (RAM)                            | Comentarios y recomendaciones   |
|---|--|---|
| <b>Venlafaxina</b><br>(Dislaven <sup>®</sup> , Dobupal <sup>®</sup> , Vandral <sup>®</sup> , Venlabrain <sup>®</sup> , Venlapine <sup>®</sup> , Zarelis <sup>®</sup> y EFG) | <b>Interacción con etanol</b><br><br><b>Sobredosis</b> | Es necesario advertir a los pacientes que no tomen alcohol durante el tratamiento con venlafaxina, debido a los efectos que tiene sobre el SNC, a la posibilidad de empeoramiento clínico de enfermedades psiquiátricas y a la posibilidad de aparición de reacciones adversas debido a la interacción con la venlafaxina, incluidos efectos depresores del SNC (sección 4.5 de la ficha técnica). Se han comunicado casos de sobredosis de venlafaxina, en su mayoría, en combinación con otros medicamentos y/o alcohol, incluidos casos con desenlace mortal.<br><br>Las prescripciones de venlafaxina deben hacerse con la menor dosis posible del medicamento, de manera consecuente con un buen tratamiento del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.<br><br>En adultos, pueden producirse síntomas de intoxicación grave tras la ingesta de aproximadamente 3 g de venlafaxina.<br><br>La intoxicación grave puede requerir un tratamiento urgente, complejo y bajo monitorización. Por tanto, en caso de sospecha de sobredosis de venlafaxina, se debe recomendar a los pacientes o sus cuidadores buscar asistencia médica inmediata o ponerse en contacto de inmediato con el Servicio de Información Toxicológica. |
| <b>Voretigén neparvovec</b><br>(▼Luxturna <sup>®</sup> ; Uso Hospitalario)  | <b>Atrofia coriorretiniana</b>                         | Se han observado casos aislados de atrofia coriorretiniana que se extendía a la fovea con deterioro visual. Se notificó atrofia coriorretiniana también fuera del área tratada donde forma la ampolla.  |

(▼): 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 (que figura 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 enero de 2023. Publicado el 22 de marzo de 2023. Disponible en la web de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-enero-de-2023> (consultado a 8 de mayo 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 febrero de 2023. Actualizado el 25 de abril de 2023. Disponible en la web de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-febrero-de-2023/> (consultado a 8 de mayo de 2023)