

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 (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) 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 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 Assessment*), 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 su *Boletín mensual de Seguridad de Medicamentos de Uso humano* del mes de octubre de 2023 (AEMPS, 2023).

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 (<https://cima.aemps.es/cima/>).

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Apalutamida (Erleada®; de Diagnóstico Hospitalario)	Enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de piernas inquietas	Se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en informes posautorización de pacientes tratados con apalutamida, incluidos casos mortales. En caso de aparición y/o empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares, es importante que se interrumpa el tratamiento con apalutamida y se inicie una investigación de los síntomas. Si se diagnostica EPI, es necesario suspender el tratamiento con apalutamida e iniciar el tratamiento adecuado.

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
		Se incluye <i>síndrome de piernas inquietas</i> como reacción adversa poco frecuente.
Beta-alanina (soluciones de aminoácidos para nutrición parenteral; Uso Hospitalario)	Nuevas reacciones adversas	Reacción anafiláctica
Ciltacabtagén autoleucel: (▼Carvykti®; Uso Hospitalario; no comercializado)	Linfoma e inspección de la bolsa de perfusión	Se ha notificado un caso de linfoma de células T CAR positivas en un estudio en curso. Por otro lado, se recuerda que hay que inspeccionar la bolsa de perfusión de ciltacabtagén autoleucel antes y después de la descongelación, para comprobar que no haya ningún daño en la integridad del envase, tales como roturas o grietas.
Dapagliflozina (Edistride®, Forxiga®); dapagliflozina y metformina (Ebymect®, Xigduo®); dapagliflozina y saxagliptina (Qtern®, no comercializado)	Fimosis adquirida y fimosis	Se han notificado casos de fimosis/fimosis adquirida concurrentes con infecciones genitales siendo en algunos casos necesaria la circuncisión.
Ésteres etílicos de ácidos omega 3 (Omacor® y Ácidos Omega 3 EFG)	Riesgo de fibrilación auricular dependiente de la dosis	Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados destacaron un aumento del riesgo de fibrilación auricular en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o factores de riesgo cardiovascular tratados con ésteres etílicos ácidos omega-3 en comparación con placebo. El riesgo observado es dependiente de la dosis, siendo mayor con una dosis de 4 g/día. Si se desarrolla fibrilación auricular, hay que suspender el tratamiento permanentemente. Se incluye <i>fibrilación auricular</i> como reacción adversa de aparición frecuente.
Etanercept (Benepali®, Enbrel®, ▼Erelzi®; Diagnóstico Hospitalario)	Nuevas reacciones adversas	Glomerulonefritis.
Etopósido (Vepesid® y EFG; Uso Hospitalario)	Mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad si se utiliza un filtro en línea para la administración	Se observó un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión cuando se utilizaron filtros en línea durante la administración de etopósido. Por tanto, no hay que utilizar filtros en línea para su administración. Se incluyen como reacción adversa las infecciones oportunistas como la <i>neumonía por Pneumocystis jirovecii</i> .
Ibuprofeno (formulación tópica) (Articalm®, Ibudol®, Ibufen®, Ibukey®, Ibustick®, Novidol® y EFG)	Contraindicación en el tercer trimestre del embarazo y recomendaciones en el primer y segundo trimestre de embarazo	Durante el tercer trimestre del embarazo, el uso sistémico de inhibidores de la prostaglandina sintasa, incluido ibuprofeno, puede inducir toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto. Al final del embarazo puede producirse una hemorragia prolongada tanto en la madre como en el feto, y el parto puede retrasarse. Por lo tanto, el uso de ibuprofeno tópico está contraindicado durante el último trimestre del embarazo.

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
		<p>En cuanto al uso durante el primer y el segundo trimestre, no existen datos clínicos del uso de formas tópicas de ibuprofeno. Se desconoce si la exposición sistémica a ibuprofeno alcanzada tras la administración tópica puede ser perjudicial para un embrión/feto. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, ibuprofeno no debe utilizarse a menos que sea claramente necesario. Si se utiliza, la dosis debe mantenerse tan baja y la duración del tratamiento tan corta como sea posible.</p>
<p>Ibuprofeno (formulación sistémica)</p> <p>(Algidrin®, Algifast®, Alogesia®, Apirofen®, Cinfadol®, Dalsy®, Diltix®, Dolorac®, Espididol®, Geloprofen®, Ibudol®, Ibufen®, etc. y EFG)</p>	<p>Síndrome de Kounis</p>	<p>La enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que puede tener un inicio agudo, se ha observado en pacientes que reciben doxorubicina liposomal pegilada, incluyendo casos mortales. Si los pacientes experimentan un empeoramiento de los síntomas respiratorios tales como disnea, tos seca y fiebre, es importante suspender la administración de doxorubicina y examinar de inmediato al paciente. Si se confirma la EPI, se recomienda suspender la doxorubicina y tratar al paciente adecuadamente.</p> <p>Se añade EPI como reacción adversa con frecuencia no conocida. Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con ibuprofeno. El síndrome de Kounis se ha definido como los síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad asociada a la constricción de las arterias coronarias y que puede desembocar en un infarto de miocardio.</p> <p>Se incluye síndrome de Kounis como reacción adversa con frecuencia desconocida.</p>
<p>Ibuprofeno (formulación tópica y sistémica)</p> <p>(geles tópicos: Articalm®, Ibudol®, Ibufen®, Ibukey®, Ibustick®, Novidol® y EFG);</p> <p>(formulaciones sistémicas: Algidrin®, Algifast®, Alogesia®, Apirofen®, Cinfadol®, Dalsy®, Diltix®, Dolorac®, Espididol®, Geloprofen®, Ibudol®, Ibufen®, etc. y EFG))</p>	<p>Reacciones cutáneas adversas graves</p>	<p>Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, en relación con el uso de ibuprofeno, incluidas la dermatitis exfoliativa, el eritema polimorfo, el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. La mayoría de estas reacciones se produjeron durante el primer mes de tratamiento. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones es necesario retirar inmediatamente el ibuprofeno y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).</p> <p>Se incorporan reacciones adversas cutáneas graves (incluido el eritema poliforme, la dermatitis exfoliativa, el SSJ y la NET) como reacciones adversas asociadas a ibuprofeno con frecuencia muy rara. Y el síndrome DRESS y la PEGA con frecuencia desconocida.</p>
<p>Ivacaftor (Kalydeco®);</p> <p>ivacaftor y tezacaftor (Symkevi®);</p> <p>ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor (▼Kaftrio®)</p>	<p>Depresión y excreción en leche materna.</p>	<p>Se ha notificado depresión (incluidas la ideación y el intento de suicidio) en pacientes tratados con ivacaftor, principalmente en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, que suele aparecer en los tres meses siguientes al inicio del tratamiento y en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos. En algunos casos, se notificó una mejoría de los síntomas tras la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Es importante avisar a los pacientes (y a los cuidadores) acerca de la necesidad de vigilar la aparición de un estado de ánimo deprimido, ideas de suicidio o cambios inusuales de comportamiento y acudir al médico de inmediato si estos síntomas aparecen.</p> <p>Los datos limitados muestran que ivacaftor se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos o niños.</p> <p>Se incluye <i>depresión</i> como reacción adversa de frecuencia no conocida.</p>

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<p>Levosalbutamol y salbutamol (Salbulair®, Ventoaldo®, Ventolin® y EFG)</p>	<p>El uso excesivo de medicación de rescate se asocia con un empeoramiento en el control del asma y con riesgo de exacerbaciones potencialmente mortales</p>	<p>La utilización creciente de broncodilatadores de acción corta, particularmente de agonistas beta-2 para aliviar los síntomas, indica un empeoramiento del control del asma, y hay que advertir a los pacientes que busquen atención médica lo antes posible. Bajo estas condiciones, es necesario reevaluar el tratamiento del paciente.</p> <p>El uso excesivo de agonistas beta de acción corta puede enmascarar la progresión de la enfermedad subyacente y contribuir al empeoramiento del control del asma, provocando un mayor riesgo de exacerbaciones graves del asma y de la mortalidad.</p>
		<p>Los pacientes que tomen salbutamol más de dos veces a la semana "a demanda", sin contar el uso profiláctico antes del ejercicio, deben ser reevaluados (es decir, síntomas diurnos, despertares nocturnos y limitaciones de la actividad debida al asma) para ajustar adecuadamente el tratamiento, ya que estos pacientes corren el riesgo de un uso excesivo de salbutamol.</p> <p>Se debe aconsejar a los pacientes a los que se les prescribe una terapia antiinflamatoria regular (p.ej. corticosteroides inhalados) que continúen tomando su medicación antiinflamatoria incluso cuando disminuyen los síntomas y no necesiten el medicamento.</p>
<p>Lomustina (Belustine®; no comercializado)</p>	<p>Advertencias de uso para evitar sobredosis</p>	<p>Se debe indicar estrictamente a los pacientes que no usen dosis de lomustina superiores a la recomendada por un médico y que la dosis no se debe repetir durante al menos 6 semanas.</p>
<p>Pregabalina (Aciryl®, Apregia®, Gatica®, Lyrica®, Pramep®, Prebalix®, Premax® y EFG)</p>	<p>Pensamiento suicida tras interrupción del tratamiento</p>	<p>Se incluye pensamiento suicida entre los síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina, tanto a corto como a largo plazo.</p>
<p>Rotigotina (Neupro®)</p>	<p>Reacciones distónicas</p>	<p>Se han notificado reacciones distónicas ocasionalmente, que incluyen distonía, posturas anormales, tortícolis y pleurostónos (síndrome de Pisa) en pacientes con enfermedad de Parkinson tras el inicio o el aumento gradual de la dosis de rotigotina. Aunque las reacciones distónicas pueden ser un síntoma de la enfermedad de Parkinson, los síntomas de algunos de estos pacientes han mejorado tras la reducción o retirada del tratamiento con rotigotina. Si se produce una reacción distónica, se debe revisar el régimen de medicación dopaminérgica y considerar un ajuste de la dosis de rotigotina.</p>
<p>Teclistamab (▼Tecvayli®; Uso Hospitalario; no comercializado)</p>	<p>Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras</p>	<p>En los ensayos clínicos y durante la experiencia posautorización se notificaron casos de síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS por sus siglas en inglés), incluyendo ICANS de grado 3 y superior. Las manifestaciones clínicas más frecuentes del ICANS fueron estado confusional, nivel de consciencia disminuido, desorientación, disgrafía, afasia, apraxia y somnolencia. El inicio de la toxicidad neurológica puede ser simultáneo con el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), o aparecer después de la resolución de SLC o en su ausencia. El tiempo observado hasta la aparición del ICANS osciló de 0 a 21 días después de la administración de la dosis más reciente.</p>

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Upadacitinib (▼Rinvoq®; Diagnóstico Hospitalario)	Hipoglucemia en pacientes que están recibiendo tratamiento para la diabetes	Se han notificado casos de hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con inhibidores de JAK, como upadacitinib, en pacientes que reciben medicación para la diabetes. Puede ser necesario ajustar la dosis del tratamiento antidiabético en caso de que se produzca hipoglucemia.

(▼): 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 neces-

sario 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 octubre de 2023. Publicado el 15 de diciembre 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-octubre-de-2023/> (consultado 31 de enero de 2024).

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 152 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 médicamente 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 (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: 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 conseguir tarjetas amarillas?

En 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.farmaceuticos.com> y <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/directorio-de-centros-autonomicos-del-sistema-espanol-de-medicamentos-de-uso-humano-sefv-h/>.

¿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.