

# 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
<b>Avelumab</b> (▼Bavencio®; Uso Hospitalario)	<b>Pacientes con enfermedad autoinmune preexistente y sarcoidosis</b>	En los pacientes con enfermedad autoinmune (EAI) preexistente, los datos de los estudios observacionales indican que el riesgo de desarrollar reacciones adversas de origen inmunitario tras el tratamiento con un inhibidor de punto de control inmunitario puede ser mayor en comparación con el riesgo en pacientes sin EAI preexistente. Asimismo, los brotes de la EAI subyacente fueron frecuentes, aunque la mayoría fueron leves y controlables.  Se incluye <i>sarcoidosis</i> como reacción adversa poco frecuente.

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Axicabtagén ciloleucel</b> (▼Yescarta®; Uso Hospitalario)	<b>Leucoencefalopatía multifocal progresiva</b>	<p>Se han notificado casos de reactivación del virus John Cunningham (virus JC), causante de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), en pacientes tratados con axicabtagén ciloleucel que habían recibido tratamiento previo con otros medicamentos inmunosupresores; algunos de ellos con desenlace mortal.</p> <p>Hay que considerar la posibilidad de una LMP en pacientes inmunodeprimidos que presenten nuevos síntomas neurológicos o empeoramiento de los existentes, y realizar las evaluaciones diagnósticas adecuadas.</p>
<b>Cenobamato</b> (▼Ontozry®, con receta)	<b>Nuevas reacciones adversas</b>	Ideación suicida
<b>Dabrafenib</b> (▼Tafinlar®; Diagnóstico Hospitalario)	<b>Nuevas reacciones adversas</b>	Neuropatía periférica
<b>Eftrenonacog alfa</b> (▼Alprolix®; Uso Hospitalario)	<b>Nuevas reacciones adversas</b>	Choque anafiláctico
<b>Filgotinib</b> (▼Jyseleca®; Diagnóstico Hospitalario)	<b>Nuevas reacciones adversas</b>	Vértigo
<b>Fluconazol</b> (Candifix®, Diflucan®, Loitin® y EFG)	<b>Posibles riesgos para el feto si se usa durante el embarazo</b>	<p>En estudios observacionales se ha constatado un mayor riesgo de aborto espontáneo en las mujeres tratadas con fluconazol durante el primer y/o el segundo trimestre, en comparación con las mujeres no tratadas con fluconazol o las tratadas con azoles tópicos durante el mismo periodo.</p> <p>Los estudios epidemiológicos disponibles sobre malformaciones cardíacas con el uso de fluconazol durante el embarazo proporcionan resultados contradictorios. Sin embargo, un meta-análisis de 5 estudios observacionales en los que participaron varios miles de mujeres embarazadas expuestas a fluconazol durante el primer trimestre revela un riesgo de malformaciones cardíacas entre 1,8 y 2 veces mayor en comparación con las mujeres que no usaron fluconazol, o usaron azoles tópicos.</p> <p>Los casos describen un patrón de anomalías congénitas entre los lactantes cuyas madres recibieron una dosis alta (entre 400 y 800 mg/día) de fluconazol en el embarazo durante 3 meses o más para el tratamiento de la coccidioidomicosis. Las anomalías congénitas observadas en estos lactantes comprenden braquicefalia, orejas displásicas, fontanelas anteriores gigantes, fémur arqueado y sinostosis humero-radial. La relación causal entre el uso de fluconazol y estas anomalías congénitas es incierta.</p> <p>Por tanto, antes de iniciar el tratamiento con fluconazol hay que informar a las mujeres en edad fértil acerca del posible riesgo para el feto. Después del tratamiento con una dosis única, se recomienda un periodo de reposo farmacológico de una semana (que corresponde a 5-6 semividas) antes de que la paciente se quede embarazada.</p> <p>En mujeres en edad fértil, para ciclos de tratamiento más largos, puede considerarse el uso de métodos anticonceptivos durante todo el periodo de tratamiento y durante una semana después de la última dosis.</p>
<b>Lorlatinib</b> (▼Lorviqua®; Diagnóstico Hospitalario)	<b>Nuevas reacciones adversas</b>	Proteinuria

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<b>Olipudasa alfa</b> (▼Xenpozyme®; Uso Hospitalario) (No comercializado)	<b>Reacciones asociadas a la perfusión</b>	<p>El tratamiento con olipudasa alfa siempre se debe iniciar mediante una pauta posológica de escalado de dosis para minimizar el riesgo de reacciones asociadas a la perfusión (RAP), incluidas reacciones de fase aguda y aumentos de las transaminasas hepáticas. Se debe tener en cuenta que el escalado de dosis para pacientes pediátricos difiere del de los adultos. Además de la pauta posológica de escalado de dosis, cada dosis hay que administrarla utilizando una velocidad de perfusión escalonada. Solo hay que considerar la perfusión domiciliaria para los pacientes después de la fase de escalado de dosis.</p> <p>Se han notificado casos de sobredosis de olipudasa alfa en pacientes pediátricos durante el escalado de dosis. Algunos de estos pacientes experimentaron reacciones adversas graves dentro de las 24 h posteriores al inicio del tratamiento, algunas de ellas con desenlace mortal. Los principales hallazgos clínicos incluyeron insuficiencia respiratoria, hipotensión, elevaciones marcadas en las pruebas de función hepática y sangrado gastrointestinal. Se recomienda seguir las instrucciones para la dosificación, manipulación y administración para evitar el riesgo de sobredosis.</p> <p>No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis por olipudasa alfa. En caso de sobredosis, hay que suspender inmediatamente la perfusión y vigilar estrechamente al paciente en un entorno hospitalario para detectar la aparición de RAP, incluidas reacciones de fase aguda.</p>
<b>Oxicodona</b> (Duoxona®, Oxycontin®, Oxynorm®, Taioma®, Tanonalla®, Targin® y EFG; Receta Estupefacientes)	<b>Disfunción del esfínter de Oddi</b>	<p>Oxicodona puede causar disfunción y espasmos del esfínter de Oddi y, en consecuencia, incrementar la presión intrabiliar y aumentar el riesgo de síntomas del tracto biliar y pancreatitis. Por lo tanto, en pacientes con pancreatitis y enfermedades del tracto biliar hay que administrar oxicodona con precaución.</p> <p>Se añade la <i>disfunción del esfínter de Oddi</i> como reacción adversa con frecuencia no conocida.</p>
<b>Pirfenidona</b> (Esbriet® y EFG; Uso Hospitalario)	<b>Nuevas reacciones adversas</b>	Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<b>Pramipexol</b> (Mirapexin®, Opryme® y EFG; receta médica)	<b>Aumento del síndrome de piernas inquietas</b>	El riesgo de aumento del síndrome de piernas inquietas puede incrementarse con las dosis más altas. Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes de que se puede producir un aumento de sus síntomas. En estos casos, hay que considerar la posibilidad de ajustar la dosis a la dosis mínima eficaz o de interrumpir el tratamiento con pramipexol.
<b>Siponimod</b> (▼Mayzent®; Diagnóstico Hospitalario)	<b>Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular</b>	<p>El inicio del tratamiento con siponimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede ir asociado a retrasos en la conducción auriculoventricular.</p> <p>En los ensayos clínicos, la mayoría de los acontecimientos bradiaritmicos o de los retrasos de la conducción auriculoventricular fueron asintomáticos, transitorios, se resolvieron en 24 h y no necesitaron la interrupción del tratamiento. En el caso de que aparezcan síntomas tras la administración (mareo, dolor torácico no cardíaco y cefalea), se deben iniciar las medidas clínicas adecuadas y continuar la monitorización del paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. En caso necesario, la disminución de la frecuencia cardíaca provocada por siponimod puede ser revertida mediante dosis parenterales de atropina o de isoprenalina.</p> <p>Asimismo, según la información procedente de los ensayos clínicos, la frecuencia de la reacción adversa <i>leucoencefalopatía multifocal progresiva</i> se establece como rara.</p>
<b>Trametinib</b> (Mekinist®; Diagnóstico Hospitalario)	<b>Nuevas reacciones adversas</b>	Neuropatía periférica

(▼): 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 noviembre de 2023. 2024. 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-2023/](https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-noviembre-de-2023/) (consultado a 26 de febrero 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](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.**