

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
Aceclofenaco tópico (Airtal® Difucrem) y piroxicam tópico (Salvacaml® gel, Sasulen® gel)	Uso durante el embarazo	No hay datos clínicos relativos al uso de aceclofenaco o piroxicam tópicos en mujeres embarazadas. Si bien se espera que la exposición sistémica a aceclofenaco y piroxicam tópicos sea menor en comparación con la administración oral, se desconoce si la exposición sistémica después de la administración tópica puede ser perjudicial para el embrión o el feto.

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
		<p>Durante el primer y segundo trimestre de embarazo, se recomienda evitar el uso de aceclofenaco y piroxicam tópicos a menos que sea absolutamente necesario. Si se utiliza, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse al mínimo posible.</p> <p>Durante el tercer trimestre de embarazo, el uso sistémico de inhibidores de la prostaglandina sintetasa como aceclofenaco y piroxicam puede provocar toxicidad renal y cardiopulmonar en el feto. Al final del embarazo puede producirse una prolongación del tiempo de hemorragia tanto en la madre como en el niño, así como un retraso del parto. Por consiguiente, aceclofenaco y piroxicam tópicos están contraindicados durante el tercer trimestre de embarazo.</p>
Atezolizumab (▼Tecentriq®; Uso Hospitalario) y durvalumab (▼Imfinzi®; Uso Hospitalario)	Reacciones adversas inmunomediadas en pacientes con enfermedad autoinmune preexistente	<p>Los resultados de estudios observacionales sugieren que, después de recibir tratamiento con un inhibidor de punto de control inmunitario, el riesgo de reacciones adversas inmunomediadas puede aumentar en pacientes con enfermedad autoinmune (EAI) preexistente, en comparación con el riesgo en pacientes sin EAI previa. Además, se observaron exacerbaciones frecuentes de las EAI de base, pero la mayoría fueron leves y controlables.</p>
Claritromicina (Klacid® y EFG)	Interacción con hidroxicloroquina, cloroquina y con corticoides sistémicos	<p>Claritromicina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben hidroxicloroquina y cloroquina, medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT debido a la posibilidad de inducir arritmia cardíaca y acontecimientos adversos cardiovasculares graves.</p> <p>Adicionalmente, hay que tener precaución cuando se utiliza claritromicina junto con corticoesteroides sistémicos e inhalados que se metabolizan principalmente por CYP3A, debido al posible aumento de la exposición sistémica a los corticoesteroides. En caso de uso concomitante, se vigilará al paciente para detectar reacciones adversas de los corticoesteroides sistémicos.</p>
Durvalumab (▼Imfinzi®; Uso Hospitalario) y durvalumab en combinación con tremelimumab (▼Imjudo®; Uso Hospitalario; No comercializado)	Nuevas reacciones adversas	<p>Uveítis y artritis inmunomediada</p>
Fentanilo parches transdérmicos (Durogesic Matrix®, Matrifen® y EFG) y solución inyectable (Fentanest® y EFG)	Nuevas reacciones adversas	<p>Disfagia</p>
Gentamicina (uso sistémico) (Genta Gobens® y Gentamicina Braun® EFG)	Ototoxicidad	<p>Existe un mayor riesgo de ototoxicidad en pacientes con mutaciones del ADN mitocondrial (en particular la sustitución del nucleótido 1555 A por G en el gen 12S del ARNr), aunque los niveles séricos de aminoglucósidos estén dentro de los límites recomendados durante el tratamiento. En estos pacientes deben considerarse opciones de tratamiento alternativas. En pacientes con historial materno de dichas mutaciones o sordera inducida por aminoglucósidos, hay que considerar tratamientos alternativos o realizar un test genético previo a la administración.</p>
Ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor (▼Kaftrio®; Uso Hospitalario)	Control de las aminotransferasas y excreción en leche materna	<p>Se recomienda realizar un control de las aminotransferasas (ALT y AST) y de la bilirrubina total a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o aumento de las aminotransferasas, se debe considerar un control más frecuente.</p> <p>En los estudios clínicos, el aumento de las aminotransferasas se observó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor en combinación con ivacaftor que en los tratados con placebo.</p> <p>Los datos disponibles son limitados y muestran que ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor se excretan en la leche materna.</p>

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Nortriptilina (Norfenazin®, Paxtibi®)	Síndrome de Brugada e hiponatremia	Se han notificado casos de desenmascaramiento del síndrome de Brugada en pacientes tratados con nortriptilina. Esta es una enfermedad hereditaria rara del canal de sodio cardíaco con alteraciones características del ECG (elevación del segmento ST y anomalías de la onda T en las derivaciones precordiales derechas) que pueden provocar una parada cardíaca y la muerte súbita. Por lo general, hay que evitar el uso de nortriptilina en pacientes con síndrome de Brugada o con sospecha de padecerlo. Se recomienda tener precaución en pacientes con factores de riesgo, como antecedentes familiares de parada cardíaca o muerte súbita. Se añaden <i>síndrome de Brugada e hiponatremia</i> como reacciones adversas asociadas al medicamento.
Parecoxib (Dynastat®; Uso Hospitalario)	Uso durante el embarazo	A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de parecoxib puede producir oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y generalmente es reversible al suspenderlo. Además, ha habido casos de constricción del conducto arterioso después del tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales remitieron después de suspender el tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y el segundo trimestre de embarazo, no debe administrarse parecoxib, salvo que sea claramente necesario. Cuando se utiliza parecoxib en mujeres que intentan quedarse embarazadas o durante el primer y segundo trimestre de embarazo, la dosis se debe mantener lo más baja posible y el tratamiento durante el tiempo más corto posible. Se debe considerar el control prenatal para detectar oligohidramnios y constricción del conducto arterioso después de la exposición a parecoxib durante varios días a partir de la semana gestacional 20. Hay que suspender el tratamiento con parecoxib si se observa oligohidramnios o constricción del conducto arterioso. Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden causar al feto toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar) e insuficiencia renal. Al final del embarazo, puede producirse una prolongación del tiempo de hemorragia y un efecto antiagregante incluso a dosis muy bajas tanto en la madre como en el niño, así como una inhibición de las contracciones uterinas lo que puede retrasar o prolongar el parto. Por lo tanto, parecoxib está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.
Pravastatina (Liplat®, Pritadol® y EFG) y pravastatina en combinación con fenofibrato (Pravafenix®)	Nuevas reacciones adversas	Rotura muscular
Racecadotril (Hidrasec®; sin receta; Tiorfan® con receta médica)	Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos y shock anafiláctico	Proteinuria
Tacrolimus tópico (Cellmune®, Protopic®)	Pioderma gangrenoso	No se recomienda el empleo de tacrolimus tópico en pacientes con pioderma gangrenoso.
Tenofovir disoproxilo (EFG; Uso Hospitalario) (No comercializado) Asociado a emtricitabina o a lamivudina (EFG; Uso Hospitalario)	Densidad ósea disminuida	Se han observado reducciones de la densidad mineral ósea (DMO) con tenofovir disoproxilo en estudios clínicos aleatorizados controlados de hasta 144 semanas de duración en pacientes infectados por el VIH (virus de inmunodeficiencia humana) o el VHB (virus hepatitis B). En general, estas reducciones de la DMO mejoraron tras la interrupción del tratamiento. Se incorpora densidad ósea disminuida como reacción adversa.
Vacuna de proteína de espícula recombinante prefusion, Delta TM frente a COVID-19 (▼VidPrevryn Beta®; no comercializado)	Nuevas reacciones adversas	Mareos
Venlafaxina (Dislaven® Dobupal®, Vandral®, Venlabrain®, Zarelis® y EFG)	Hipoglucemia tras sobredosis	Se añade hipoglucemia a los síntomas de la sobredosis con venlafaxina.

(▼): 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 nece-

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 diciembre de 2023. 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-diciembre-de-2023/> (consultado a 03 de abril 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 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 (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.