

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®): NECESIDAD DE UNA ADECUADA MONITORIZACIÓN CARDIACA, PARA REDUCIR LA FRECUENCIA Y GRAVEDAD DE LA DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA Y DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en coordinación con la EMA y el resto de agencias nacionales europeas, han acordado que los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de trastuzumab (Herceptin®) remitan una carta (DHPC) a los profesionales sanitarios recordando el necesario seguimiento del algoritmo de tratamiento y una adecuada monitorización cardiaca, para reducir la gravedad y la frecuencia de casos de disfunción ventricular izquierda y de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), que aparecen recogidas en la Ficha técnica del medicamento.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ en coordinación con el resto de agencias nacionales europeas, a través de los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de **trastuzumab (Herceptin®)**, mediante el envío de una carta (*Dear Healthcare Professional Communication*, DHPC) a los profesionales sanitarios, sobre la realización del necesario seguimiento del algoritmo de tratamiento y una adecuada monitorización cardiaca, para reducir la gravedad y la frecuencia de casos de disfunción ventricular izquierda y de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), que aparecen recogidas en la Ficha técnica del medicamento².

■ ANTECEDENTES

Si bien no se ha producido ninguna nueva señal de seguridad en relación con el riesgo cardíaco asociado al tratamiento con **trastuzumab (Herceptin®)**, los resultados de las encuestas realizadas han mostrado que se podría mejorar la adherencia a la monitorización cardíaca para reducir gravedad y frecuencia de la disfunción ventricular izquierda e ICC en los pacientes tratados con este medicamento.

El riesgo cardíaco asociado a **trastuzumab** ha demostrado ser reversible en algunos pacientes tras la suspensión del tratamiento, enfatizando la importancia de monitorizar la función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) durante el tratamiento y tras la suspensión de la misma.

■ RECOMENDACIONES

Por estas razones, los aspectos más destacados que se recomienda tenerlos presente son los siguientes:

- Antes de iniciar el tratamiento y durante todo el tiempo que dure la terapia con trastuzumab se deberá repetir con periodicidad trimestral, la misma evaluación cardiológica.
- Tras finalizar el tratamiento, se deberá continuar con la monitorización de manera semestral hasta que se alcancen 24 meses desde la última administración del medicamento. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclinas se recomienda seguimiento adicional, realizando controles anuales hasta cumplidos los 5 años desde la última administración del producto, o durante más tiempo si se observase un descenso continuo de la FEVI.
- No se debe administrar concomitantemente **trastuzumab** y **antraciclinas** para el tratamiento del cáncer de mama metastásico (CMM) o para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. Ver sección 4.4 de la Ficha Técnica² de **Herceptin®**: Advertencias y precauciones especiales de empleo.
- Deberán seguirse las instrucciones de interrupción del tratamiento que aparecen detalladas en la sección 4.2 de la Ficha Técnica² de **Herceptin®**: Posología y forma de administración, entre las que se incluye: “si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y se debe repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas”.
- Si durante la terapia con **trastuzumab** el paciente llegara a desarrollar insuficiencia cardíaca sintomática, se deberán administrar los medicamentos habitualmente utilizados para tratar esta patología. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotaes mejoraron tras la administración de tratamiento estándar, que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina (BRA) y un betabloqueante.
- La medición de la FEVI sigue siendo el método de elección para llevar a cabo la monitorización de la función cardíaca; los biomarcadores pueden constituir una herramienta de apoyo para los pacientes con un riesgo específico de experimentar ICC pero no pueden reemplazar la evaluación de la FEVI por ECO o angiografía radioisotópica (MUGA).
- Los médicos prescriptores deben insistir a otros médicos responsables del seguimiento de pacientes tratados con **trastuzumab** sobre la importancia de

continuar con la monitorización cardíaca de manera regular, según lo establecido en la Ficha Técnica² del medicamento **Herceptin**[®].

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Herceptin[®] (trastuzumab): se recuerda la importancia de realizar una adecuada monitorización cardíaca, al objeto de reducir la frecuencia y gravedad de la disfunción ventricular izquierda y de la insuficiencia cardíaca congestiva. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios, 22 de marzo de 2017. Disponible en la web de la AEMPS: https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2017/DHPC_Herceptin22032017.pdf (citado 06 abril 2017)
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, CIMA. Ficha técnica de Herceptin[®], fecha 28 agosto 2010. Disponible en la web CIMA de la Aemps: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf (citado 06 abril 2017)

RIESGO DE FORMACIÓN DE DEPÓSITOS CEREBRALES, ASOCIADO A LA ADMINISTRACIÓN DE AGENTES DE CONTRASTE CON GADOLINIO

La administración de agentes de contraste con gadolinio puede provocar la formación de depósitos cerebrales de gadolinio. Aunque no se han identificado síntomas o trastornos asociados a estos depósitos, como medida de precaución, y dado que los datos disponibles sugieren que los contrastes lineales liberan gadolinio en mayor medida que los agentes macrocíclicos, se ha considerado que el balance beneficio-riesgo de la administración intravenosa de los contrastes lineales, como ácido gadobénico, gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida, es actualmente desfavorable, por lo que el Comité europeo para Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha recomendado la suspensión de su autorización de comercialización. Mientras se adopta una decisión final, la AEMPS recomienda no utilizar los contrastes lineales disponibles en España (los que contienen ácido gadobénico y gadodiamida) y utilizar el resto de contrastes con gadolinio a las dosis más bajas posibles.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ del resultado de la revisión que venía llevando a cabo el PRAC acerca de la acumulación de gadolinio en ciertas áreas cerebrales tras exposición a contrastes que contienen este metal.

Este tipo de contrastes, utilizados para mejorar la calidad de las imágenes obtenidas a través de resonancia magnética (RM), pueden clasificarse en dos grandes grupos: **lineales** (ácido gadobénico, gadodiamida, ácido gadopentético, gadoversetamida y ácido gadoxético) y **macrocíclicos** (gadobutrol, ácido gadotérico y gadoteridol).

En el proceso de evaluación realizada se ha puesto de manifiesto:

- La utilización de estos agentes de contraste puede provocar la aparición de depósitos cerebrales de gadolinio. Este hecho ha podido constatarse tanto indirectamente, a través de estudios que han mostrado áreas con un incremento de la intensidad de la señal en RM, como de un modo directo, a través de la medición de los niveles de gadolinio en el cerebro, observados meses después de la última administración del contraste.
- Los datos sobre estabilidad, así como los estudios in vitro y no clínicos disponibles, sugieren que los **agentes lineales** liberan gadolinio en mayor medida que los **agentes macrocíclicos** de tal modo que los primeros pueden producir depósitos cerebrales durante periodos incluso superiores a un año, mientras que los últimos suelen tener un carácter transitorio.
- Si bien hasta el momento no se han identificado daños en los pacientes asociados a estos depósitos cerebrales, el PRAC recomienda adoptar las medidas de precaución que se exponen a continuación. El depósito de gadolinio en otros órganos y tejidos se ha asociado con efectos secundarios poco frecuentes, como es el caso de formación de placas cutáneas o el desarrollo de fibrosis sistémica nefrogénica (ver Nota informativa² de la AEMPS 2009/12).

■ RECOMENDACIONES

Las conclusiones y recomendaciones del PRAC han sido las siguientes:

1. Se considera que el beneficio de la administración intravenosa de los siguientes **agentes de contraste lineales** no supera a sus riesgos: **ácido gadobénico, gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida** y recomienda su suspensión de comercialización. Estos agentes presentan una estructura que les confiere una mayor probabilidad de liberar gadolinio.
2. El balance beneficio-riesgo de los dos **agentes de contraste lineales** indicados a continuación, se considera favorable y se recomienda que se mantengan disponibles debiendo utilizarse a la menor dosis posible y en caso de que otras pruebas diagnósticas no se consideren adecuadas:
 - a. Ácido gadoxético: por tratarse de un producto con especificidad hepática que cumple con una importante necesidad diagnóstica en pacientes con lesiones en hígado poco vascularizadas.
 - b. Ácido gadopentético de administración intra-articular: por presentar una concentración de gadolinio muy baja, alrededor de 200 veces inferior a la de los productos intravenosos.
3. El balance beneficio-riesgo de los **agentes de contraste macrocíclicos** (gadobutrol, ácido gadotérico y gadoteridol) se considera favorable, siempre y cuando se utilicen a la menor dosis posible y cuando otras pruebas diagnósticas no se consideren adecuadas.

Estas recomendaciones deberán ser valoradas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y pos-

teriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea. La AEMPS emitirá una nueva nota informativa, en caso de que dicha Decisión difiera sustancialmente de las recomendaciones que acaban de exponerse.

Mientras se adopta una decisión final, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios como medida de precaución, respetar las recomendaciones del PRAC siempre que sea posible.

Como siempre, finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web (www.notificaRAM.es)

Los siguientes agentes de contraste con gadolinio se encuentran comercializados actualmente en España (tabla 1)

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Riesgo de formación de depósitos cerebrales asociado a la administración de agentes de contraste con gadolinio. Recomendaciones del Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC). Nota MUH (FV) n° 2/2017, 13 marzo 2017. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_02-gadolinio.htm (consultado 06 abril 2017).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fibrosis sistémica nefrogénica y contrastes de gadolinio: finalización de la revisión en Europa. Nota 12/2009, 20 noviembre 2009. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/NI_2009-12_FSN-gadolinio.htm (consultado 06 abril 2017).

ETONORGESTREL (IMPLANON® NXT): RIESGO DE DESPLAZAMIENTO AL SISTEMA VASCULAR Y RECOMENDACIONES RELATIVAS A LA INSERCIÓN, LOCALIZACIÓN Y EXTRACCIÓN DEL IMPLANTE

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en coordinación con el resto de agencias nacionales europeas,

han acordado que los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de Implanon® NXT (etonogestrel) remitan una carta (DHPC) a los profesionales sanitarios advirtiendo del riesgo de desplazamiento del implante al sistema vascular y con las consecuentes recomendaciones sobre la inserción, localización y extracción de este implante anticonceptivo.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ en coordinación con el resto de agencias nacionales europeas, a través de los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de **Implanon® NXT** con **etonogestrel**, remitan una carta (DHPC) a los profesionales sanitarios advirtiendo del riesgo de desplazamiento del implante al sistema vascular y con las consecuentes recomendaciones sobre la inserción, localización y extracción de este implante anticonceptivo.

Es un implante radiopaco, indicado para anticoncepción. Se ha establecido su eficacia y seguridad en mujeres de entre 18 y 40 años de edad. La versión anterior del implante **Implanon®** (no radiopaco) ya no se comercializa en España, ni en ningún otro país europeo, desde la introducción de **Implanon® NXT** en el año 2010.

En una revisión de los casos en la base de datos de seguridad de la compañía a nivel mundial, sobre datos acumulados desde la introducción en el mercado del implante de etonogestrel en 1998 hasta el 1 de abril de 2015, se han identificado 18 casos procedentes de la notificación espontánea en los que el implante (radiopaco o no radiopaco) se localizó en el sistema vascular, los pulmones y la pared torácica.

La tasa de notificación de casos de desplazamiento del implante de etonogestrel al sistema vascular (incluyendo la arteria pulmonar y el pulmón) es aproximadamente de 0,6 por millón de implantes vendidos.

El implante de etonogestrel radiopaco (para el que se dispone de métodos adicionales para su localización), presenta una tasa de notificación de aproximadamente 1,3 por millón de implantes vendidos.

La ficha técnica y el prospecto de **Implanon® NXT** se han actualizado en la Unión Europea en coherencia con las recomendaciones arriba descritas. El objetivo de esta actualización es minimizar el riesgo de desplazamiento intravascular del implante de **etonogestrel** actualizando las instrucciones de inserción, e informar

TABLA 1. MEDICAMENTOS CON DERIVADOS DE GADOLINIO EN ESPAÑA

Derivado de gadolinio	Medicamentos comercializados
ácido gadobénico	Multihance®
gadodiamida	Omniscan®
ácido gadoxético	Primovist®
gadobutrol	Gadovist®
ácido gadotérico	Dotarem®
gadoteridol	Prohance®

a los profesionales sanitarios y a las pacientes sobre las consecuencias y las medidas posibles a adoptar en caso de producirse el desplazamiento intravascular.

En resumen se ha constatado lo siguiente:

- Se han notificado casos de implantes de etonogestrel (radiopaco y no radiopaco) encontrados en el sistema vascular, incluyendo la arteria pulmonar, y en la pared torácica.
- Si en algún momento el implante no se puede palpar, este debe ser localizado y se recomienda su extracción tan pronto como sea clínicamente posible.
- Se deben utilizar técnicas de diagnóstico por imagen en el tórax en aquellos casos en los que dichas técnicas no han sido capaces de localizar el implante en el brazo.
- Si el implante se localiza en el tórax, pueden ser necesarios procedimientos quirúrgicos o endovasculares para su extracción.
- La inserción del implante debe ser subdérmica y llevarse a cabo por profesionales sanitarios que poseen el entrenamiento adecuado.

■ RECOMENDACIONES

Se recomienda encarecidamente que **Implanon® NXT** sea insertado y extraído únicamente por profesionales sanitarios que hayan completado las sesiones de formación sobre el uso del aplicador de **Implanon® NXT** y sobre las técnicas de inserción y extracción del implante **Implanon® NXT**, y que cuando sea necesario, se solicite la supervisión previa a la inserción o extracción del implante.

Se informa de que se ha elaborado un nuevo Programa de Formación Clínica y de que se han revisado los materiales de formación para reflejar la actualización de la ficha técnica. Los centros de excelencia del programa continúan estando disponibles, con profesionales sanitarios que tienen experiencia en la localización y la extracción de **Implanon® NXT** en casos difíciles, para ser consultados cuando sea necesario.

Referencias:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Implanon® NXT (etonogestrel): riesgo de desplazamiento al sistema vascular y recomendaciones relativas a la inserción, localización y extracción del implante Comu-

nicación dirigida a profesionales sanitarios, noviembre de 2016. Disponible en la web de la sección de CIMA de la AEMPS https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2016/DHPC_ImplanonNXT-AEMPS_28112016. PDF (citado 06 abril 2017)

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)

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado 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 de forma colaboradora entre todas las agencias nacionales los datos de los informes periódicos de seguridad (IPS, en inglés PSUR), se presentan los cambios y se acuerdan en las reuniones mensuales del PRAC. A continuación se muestran los últimos cambios acordados en el PRAC.

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado e informado¹ sobre los cambios en las fichas técnicas y los prospectos de los siguientes medicamentos que se describen en la **tabla 2**.

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.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Boletín Mensual de la AEMPS, febrero 2017, páginas 4 a 6. Disponible en la web: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/febrero/docs/boletin-mensual-MUH-febrero-2017.pdf> (consultado 06 abril 2017).

TABLA 2. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Belatacept (Nulojix®)	Anafilaxia	Tras la evaluación de los últimos informes periódicos de seguridad (IPS), se ha identificado “anafilaxia” como nueva reacción adversa relacionada con la perfusión de belatacept. La información de la ficha técnica se actualizará para reflejar en sus secciones 4.4 (advertencias y precauciones especiales de empleo) y 4.8 (Reacciones adversas) que se han notificado casos de este tipo durante la vigilancia posterior a la comercialización del medicamento.

TABLA 2. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS (Cont.)

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Budesonida (Entocord®, Intestifalk®, Miflonide®, Novopulm®, Olfex®, Pulmicort®, Rhinocort®, Ribujet®, Rilast®, Symbicort® y EFG)	Visión borrosa y coriorretinopatía serosa central (CRSC)	<p>La visión borrosa es una reacción adversa que hasta ahora sólo se mencionaba en la información del producto de budesonida cápsulas. Tras haberse notificado casos con las formas inhaladas e intranasales, y puesto que se supone que este efecto ocurre por absorción sistémica del producto y que las otras formulaciones también se absorben por vía general, se ha considerado que esta reacción adversa resulta relevante para todas las preparaciones. Teniendo en cuenta el número de reacciones adversas notificadas, “visión borrosa” aparecerá para las formulaciones enterales e intranasales como reacción adversa con una frecuencia de aparición “rara”. Para las formulaciones dermatológicas e inhaladas figurará como “poco frecuente”.</p> <p>Se han descrito casos de CRSC tras la administración local de corticosteroides por vía inhalatoria e intranasal, epidural, intra-articular, tópica dérmica y periocular. Los datos acumulados sugieren la posibilidad de que las formas tópicas de budesonida aumenten el riesgo de presentar esta patología. Por lo tanto, es importante que, en presencia de problemas oculares, se llame la atención de los pacientes y los médicos sobre la posibilidad de que los glucocorticoides tópicos puedan contribuir a la aparición de la enfermedad o a su empeoramiento. En base a ello la sección 4.4 de la ficha técnica se actualizará con el siguiente texto: “Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos”. El prospecto será también modificado en consecuencia.</p>
Cabazitaxel (Jevtana®)	Cistitis	<p>Durante la evaluación de los últimos IPS de cabazitaxel, se ha identificado como nueva reacción adversa “cistitis” debida a fenómenos de recuerdo de radiación, incluyendo cistitis hemorrágica. Pasará por ello a incluirse en la información del producto, con una frecuencia de aparición “poco frecuente”.</p>
Fluconazol (Candifix®, Diflucan®, Lavisá®, Loitin®)	Aborto espontáneo y nacido muerto	<p>El fluconazol oral está indicado para el tratamiento de la candidiasis vaginal aguda, cuando la administración tópica ha fallado, o en casos de recurrencia o síntomas severos. Se estima que la prevalencia de la candidiasis vaginal en mujeres embarazadas es del 10%. Estudios previos sobre la seguridad del fluconazol en el embarazo relacionan el tratamiento a dosis altas y a largo plazo con el riesgo de malformaciones congénitas.</p> <p>La FDA a principios de 2016 tuvo conocimiento de la publicación de un estudio que describía una asociación entre el uso de fluconazol en el embarazo y aborto espontáneo.</p> <p>En Europa, se ha llevado a cabo un estudio de cohortes, basado en el registro nacional danés de pacientes, para estudiar esta relación entre la administración de fluconazol oral en embarazadas y riesgo de aborto y nacido muerto. Los resultados del estudio muestran que la administración de fluconazol oral en mujeres embarazadas, se asocia con un aumento del riesgo de aborto espontáneo estadísticamente significativo comparado con mujeres no expuestas o mujeres a tratamiento con azoles tópicos. En el caso de nacido muerto, aunque es un evento extraño, los resultados para altas dosis de fluconazol son clínica y estadísticamente significativos.</p> <p>En base a los resultados de este estudio y de la evidencia científica disponible, la sección 4.6 de la ficha técnica (fertilidad, embarazo y lactancia) se actualizará con el siguiente texto: “Un estudio observacional ha sugerido un aumento del riesgo de aborto espontáneo en mujeres tratadas con fluconazol durante el primer trimestre”.</p> <p>Asimismo, en base a estos mismos datos, se eliminará de esta sección 4.6, el siguiente texto: “Los datos provenientes de varios cientos de mujeres tratadas con la dosis estándar de fluconazol (<200 mg/día) administradas como dosis única o dosis repetidas durante el primer trimestre, no muestran reacciones adversas sobre el feto”.</p>

TABLA 2. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS (Cont.)

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
<p>Misoprostol (Cytotec®, Misodel®, Misofar®)</p>	<p>Sistema de liberación vaginal y taquisistolia uterina</p>	<p>Durante la evaluación de los últimos IPS de los medicamentos que contienen misoprostol (indicación ginecológica/ inducción del parto) 200 mcg sistema de liberación vaginal se identificó, que la reacción adversa “taquisistolia uterina”, ya conocida para estos productos y asociada a los mismos, incluso bajo condiciones de uso correctas, pudiera llegar a no responder al tratamiento tocolítico. Por dicho motivo se ha considerado necesario reforzar la advertencia ya existente en la sección 4.4 de la ficha técnica tal y como a continuación se describe: “Misoprostol puede provocar taquisistolia uterina excesiva que puede no responder al tratamiento con tocolíticos. Se debe realizar una monitorización estrecha para asegurar la retirada del sistema de liberación vaginal inmediatamente al inicio del parto o si las contracciones uterinas son prolongadas o excesivas o si se produce una complicación clínica en la madre o el bebé”.</p>
<p>Moxifloxacino oral (Actira® y EFG)</p>	<p>Vasculitis y neuropatía periférica</p>	<p>Durante la evaluación de los últimos IPS, se ha identificado “vasculitis” como nueva reacción adversa asociada a la administración de moxifloxacino. Pasará a incluirse dentro de la información del producto con frecuencia de aparición “muy rara”. Asimismo en relación con la reacción adversa “neuropatía periférica” se ha considerado necesario, por un lado, modificar ligeramente la sección 4.4 de la ficha técnica en lo relativo a la necesidad de informar al médico en caso de aparición de síntomas de neuropatía, y por otro, añadir en el prospecto información para los pacientes sobre la localización de los síntomas.</p>
<p>Nadifloxacino (Nadixa® crema)</p>	<p>Quemazón en el sitio de aplicación, erupción y cambio en las frecuencias de determinadas reacciones adversas</p>	<p>Tras la evaluación de los últimos IPS de nadifloxacino se ha considerado necesario añadir a la información del producto las reacciones adversas “quemazón en el sitio de aplicación” y “erupción” con frecuencia de aparición “poco frecuentes”. La frecuencia de aparición de la reacción adversa “eritema” se debe cambiar a “poco frecuente” y la de la reacción adversa “urticaria” se debe cambiar a “rara”.</p>
<p>Nicardipino (Flusemide®, Lincil®, Nerdipina®, Vasonase®)</p>	<p>Interacciones farmacológicas</p>	<p>En vista de los datos procedentes, tanto de los últimos IPS de nicardipino, como de la literatura médica publicada, en relación con las interacciones farmacológicas de este principio activo, se va a proceder a actualizar la sección 4.5 de la ficha técnica (interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), para incluir el siguiente texto: “la administración concomitante de nicardipino con ciclosporina, tacrolimus o sirolimus aumenta las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus. Se debe controlar la concentración de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus y, en caso necesario, reducir la dosis de inmunodepresor y/o de nicardipino”. El prospecto será también modificado en consonancia.</p>
<p>Nivolumab (Opdivo®)</p>	<p>Penfigoide y encefalitis</p>	<p>Durante la evaluación de los últimos IPS se han identificado “penfigoide” y “encefalitis” como nuevas reacciones adversas asociadas a la administración de nivolumab. “Penfigoide” pasará a incluirse en la sección 4.8 de la ficha técnica. “Encefalitis” se incluirá, además, en la sección 4.4.</p>

TABLA 2. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS (Cont.)

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Secukinumab (Cosentyx®)	Candidiasis en mucosas y cutánea	Durante la evaluación de los últimos IPS se ha identificado “candidiasis en mucosas y cutánea (incluyendo candidiasis esofágica)” como nueva reacción adversa asociada a la administración de secukinumab . Pasará a incluirse en la sección 4.8 de la ficha técnica con “frecuencia desconocida”.

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) 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 (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.

¿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, en la sección de CIMA con criterio de búsqueda del “Triángulo negro”: <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
- 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**.

NUEVO MÉTODO: 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?

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.portalfarma.com> y http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf.

¿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.