

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* de los meses de enero y de febrero de 2024 (AEMPS, 2024a; AEMPS, 2024b).

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
Ácido micofenólico (Ceptava®, Myfortic y EFG; Diagnóstico Hospitalario) y micofenolato de mofetilo (Cellcept®; Uso Hospitalario; Myfenax®, y EFG; DH)	Excreción en leche materna	Existen datos limitados que demuestran que el ácido micofenólico se excreta en la leche materna humana. Por lo tanto, estos medicamentos están contraindicados en mujeres durante el periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al ácido micofenólico en niños lactantes.

Continúa en la página siguiente →

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Agentes de contraste con gadolinio (ver G.T.: V08CA; Uso Hospitalario)	Advertencia de administración intratecal e información sobre uso durante el embarazo	<p>No se deben usar agentes de contraste con gadolinio, incluyendo ácido gadobénico, gadobutrol, ácido gadotérico, gadoteridol y ácido gadoxético, por vía intratecal. Con el uso por vía intratecal se han notificado casos graves, que pueden amenazar la vida o ser mortales, principalmente, con reacciones neurológicas (p. ej., coma, encefalopatía, crisis).</p> <p>Los datos relativos al uso de agentes de contraste que contengan gadolinio en mujeres embarazadas son limitados. El gadolinio atraviesa la placenta. Se desconoce la relación que pueda existir entre la exposición al gadolinio y las reacciones adversas para el feto.</p>
Amfotericina B (Abelcet Complejo Lipídico®; Ambisome Liposomal®; Uso Hospitalario)	Hiperpotasemia	<p>Se han notificado casos de hiperpotasemia (algunos de ellos provocaron arritmias y parada cardíaca). La mayoría de ellos se produjeron en pacientes con insuficiencia renal, y algunos casos ocurrieron después de la administración de suplementos de potasio en pacientes con hipopotasemia previa.</p> <p>Por ello, la monitorización de la función renal y la determinación analítica de los niveles de potasio deben realizarse antes y durante el tratamiento. Esto es especialmente importante en pacientes con enfermedad renal preexistente, que ya han experimentado una insuficiencia renal, o en pacientes que reciben medicamentos nefrotóxicos concomitantes.</p> <p>Se añade hiperpotasemia como reacción adversa asociada al medicamento con frecuencia común.</p>
Avatrombopag (▼Doptelet®; Diagnóstico Hospitalario)	Aumento del riesgo trombótico en pacientes con síndrome antifosfolípido	<p>Se informa sobre el posible aumento del riesgo trombótico o tromboembólico al administrar avatrombopag a pacientes con factores de riesgo adquiridos (p. ej., síndrome antifosfolípido).</p>
Binimetinib (▼Mektovi®; Diagnóstico Hospitalario)	Síndrome de lisis tumoral	<p>La aparición de síndrome de lisis tumoral (SLT), que puede ser mortal, se ha asociado con el uso de binimetinib en asociación con encorafenib. Los factores de riesgo del SLT incluyen una alta carga tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina ácida. Estos pacientes deben ser vigilados estrechamente y tratados con rapidez según esté clínicamente indicado, y es necesario considerar la hidratación profiláctica.</p> <p>Se añade SLT como reacción adversa asociada a la combinación de binimetinib y encorafenib con frecuencia no conocida.</p>
Cefotaxima (Valoran® y EFG); Uso Hospitalario)	Reacciones adversas cutáneas graves	<p>Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluida la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden amenazar la vida o ser mortales, asociadas al tratamiento con cefotaxima.</p> <p>En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones cutáneas. En caso de aparición de estas debe retirarse inmediatamente el tratamiento con cefotaxima. Si se confirma PEGA, SSJ, NET o DRESS, el tratamiento con cefotaxima debe interrumpirse de forma permanente.</p> <p>En los niños, la presentación de una erupción cutánea puede confundirse con la infección subyacente o con otro proceso infeccioso. Por tanto, si aparece erupción cutánea y fiebre en niños, los médicos deben considerar la posibilidad de que sea una reacción a cefotaxima.</p> <p>Se añade DRESS como reacción adversa asociada al medicamento con frecuencia desconocida.</p>
Ceftriaxona (Medaxone® y EFG); Uso Hospitalario)	Síndrome de Kounis	<p>Como con todos los antibacterianos betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales. Las reacciones de hipersensibilidad pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede dar lugar a infarto de miocardio.</p>

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
		Se añade síndrome de Kounis como reacción adversa con frecuencia no conocida.
Clormadinona/ etinilestradiol (▼Belara [®] , Belara Diario [®] y EFG; receta)	Riesgo de tromboembolismo venoso	El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen clormadinona/etinilestradiol pueden presentar un riesgo 1,5 veces mayor en comparación con levonorgestrel. Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene clormadinona, entre 6 y 9 desarrollarán un TEV en un año; esto se compara con unas 6 en mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.
Cobimetinib (▼Cotellic [®] ; Diagnóstico Hospitalario)	Nuevas reacciones adversas	Estomatitis.
Fenfluramina (▼Fintepla [®] ; Diagnóstico Hospitalario)	Nuevas reacciones adversas	Hipertensión arterial pulmonar, agresividad.
Fentanilo transmucoso (Abfentiq [®] , Abstral [®] , Actiq [®] , Avaric [®] , Breakyl [®] , Effentora [®] , Fenticerta [®] , Instanyl [®] , Kaptic [®] , Pecfent [®] ; Receta de Estupefacientes)	Actualización sobre tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)	<p>El uso repetido de fentanilo transmucoso puede causar trastorno por consumo de opioides (TCO). El riesgo de TCO es mayor con dosis más altas y con una duración más prolongada del tratamiento con opioides.</p> <p>Antes de iniciar y durante el tratamiento con fentanilo, deben acordarse con el paciente la duración, los objetivos, y un plan de interrupción del tratamiento (ver sección 4.2 de la ficha técnica). Hay que informar al paciente de los riesgos y signos del TCO, aconsejando a los pacientes que se pongan en contacto con su médico en caso de aparición de dichos signos.</p> <p>Debido a los riesgos asociados a la exposición accidental, el uso indebido y el abuso, incluida la muerte, los pacientes y sus cuidadores deben mantener estos medicamentos en un lugar seguro y protegido al que no puedan acceder otras personas.</p> <p>Se ha observado leucoencefalopatía tóxica en casos de sobredosis de fentanilo.</p>
Folitropina beta (Puregon [®] ; Diagnóstico Hospitalario)	Nuevas reacciones adversas	Reacciones anafilácticas.
Lumacaftor/ivacaftor (▼Orkambi [®] ; Uso Hospitalario)	Depresión y uso durante la lactancia	<p>Se ha notificado depresión (incluidas las ideas y el intento de suicidio) en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, 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. Hay que 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 y lumacaftor se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.</p> <p>Se añade depresión como reacción adversa con frecuencia no conocida.</p>
Misoprostol (indicación de interrupción del embarazo) (Angusta [®] , Misofar [®] , Misoone [®] ; Uso Hospitalario)	Nuevas reacciones adversas	Parada cardíaca.

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Mosunetuzumab (no comercializado) (▼Lunsumio®; Uso Hospitalario)	Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)	Se ha notificado linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con mosunetuzumab. La LHH es un síndrome amenazante para la vida caracterizado por fiebre, hepatomegalia y citopenias. Es necesario considerar LHH cuando la presentación del síndrome de liberación de citoquinas es atípica o prolongada. Se debe monitorizar a los pacientes con signos y síntomas de LHH. Si se sospecha LHH, interrumpir el fármaco e iniciar tratamiento para LHH. Se añade linfohistiocitosis hemofagocítica como reacción adversa poco frecuente.
Moxifloxacino (uso sistémico) (Actira®, Erelan® y EFG; receta)	Nuevas reacciones adversas	Síndrome de DRESS (reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos), erupción fija medicamentosa, reacciones de fotosensibilidad.
Onasemnogén abeparvovec (▼Zolgensma®; Uso Hospitalario)	Elevaciones de AST/ALT y trombocitopenia	Los datos de un pequeño estudio realizado en niños con un peso de $\geq 8,5$ kg a ≤ 21 kg (con aproximadamente 1,5 a 9 años) indican: - una mayor frecuencia de elevaciones de AST o ALT (en 23 de 24 pacientes) en comparación con la frecuencia de las elevaciones de AST o ALT observadas en otros estudios, en pacientes con un peso $< 8,5$ kg (en 31 de 99 pacientes). - una mayor frecuencia de trombocitopenia (en 20 de 24 pacientes) en comparación con la frecuencia de trombocitopenia observada en otros estudios, en pacientes con un peso $< 8,5$ kg (en 22 de 99 pacientes). Se han notificado casos posautorización de recuentos plaquetarios $< 25 \times 10^9/l$ en las siguientes tres semanas a la administración. Es necesario obtener recuentos de plaquetas antes de la perfusión con onasemnogén abeparvovec. Monitorizar estrechamente en las 3 primeras semanas después de la perfusión, y posteriormente a intervalos regulares, al menos semanalmente el primer mes y cada 2 semanas, el segundo y el tercer mes, hasta que los recuentos de plaquetas vuelvan a los valores basales.
Semaglutida (▼Ozempic®, ▼Rybelsus®, ▼Wegovy®; receta)	Interacción con derivados de la cumarina y obstrucción intestinal	Se han notificado casos de INR disminuido durante el uso concomitante de acenocumarol (Sintrom®) y semaglutida. Se recomienda un control frecuente del INR al inicio del tratamiento con semaglutida en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina. Se añade obstrucción intestinal como reacción adversa con frecuencia no conocida.
Sunitinib (Sutent® y EFG; Diagnóstico Hospitalario)	Encefalopatía hiperamonémica	Se ha observado encefalopatía hiperamonémica con sunitinib. En pacientes que presenten letargo sin causa aparente o cambios en el estado mental, hay que medir el nivel de amoníaco e iniciar un tratamiento clínico adecuado. Se añade encefalopatía hiperamonémica como reacción adversa con frecuencia no conocida.
Trametinib (Mekinist®; Diagnóstico Hospitalario) y en combinación con dabrafenib (Tafinlar®; Diagnóstico Hospitalario)	Nuevas reacciones adversas	Bloqueo auriculoventricular.
Vacuna Spikevax frente al COVID-19 (elasomerán, elasomerán/imelasomerán, elasomerán / davesomerán y andusomerán)	Nuevas reacciones adversas	Urticaria crónica.
Vemurafenib (Zelboraf®; Diagnóstico Hospitalario)	Nuevas reacciones adversas	Estomatitis.

(▼): 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 sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS, del mes de enero de 2024. 2024a. Disponible en la web de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-enero-de-2024/> (consultado 07 de mayo de 2024).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS, del mes de febrero de 2024. 2024b. Disponible en la web de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-febrero-de-2024/> (consultado 07 de mayo 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 le debe asignar directamente lo descrito en el texto.