



Guatemala, junio 2024

Boletín informativo de Farmacovigilancia No. 3-2024

Notifica Reacciones Adversas

<https://www.noficacentroamerica.net/>

SECRETARIA EJECUTIVA
COMISCA
Portal Regional de Notificación en línea de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos de uso humano

Paciente Datos Medicamento(s) Datos Otros Medicamentos Datos Reacción(es) Datos Notificador

Notificación de Ciudadano - PACIENTE (Paso 1 de 5)

Información sobre la persona que ha presentado la reacción adversa al medicamento (Paciente)

Nombre (*) ? Apellido (*) ?
Género (*) ?
Edad #/ Grupo de edad □ (*) ? Peso (kg) Altura (cm) ¿Quién ha padecido la reacción adversa? *
¿Padeció cualquier otra enfermedad? ?
No ▾
* Indica obligatoriedad
(*) Indica obligatoriedad condicional

Signar

Departamento de Regulación y
Control de Productos
Farmacéuticos y Afines a través del
Programa Nacional de
Farmacovigilancia.

Avenida Bolívar 28-07 zona 8
Tel. 22312928
farmacovigilanciadrcpfa@mspas.gob.gt

El Programa Nacional de Farmacovigilancia por este medio informa sobre los cambios de seguridad de etiquetado de los siguientes productos.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios –AEMPS- informa sobre la nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de Farmacovigilancia.

La información de seguridad indicada a continuación por la AEMPS ya se ha implementado en algunos casos, y en otros se incorporará próximamente en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos.

Ácido micofenólico y micofenolato mofetilo¹

Datos limitados demuestran que el ácido micofenólico se excreta en la leche materna humana. 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.

Ceftriaxona: síndrome de Kounis¹

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.

Se añade síndrome de Kounis como reacción adversa con frecuencia no conocida.

Fentanilo transmucoso: actualización sobre tolerancia y trastorno por consumo de opiodes (abuso y dependencia)¹



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.

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.

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.

Se ha observado leucoencefalopatía tóxica en casos de sobredosis de fentanilo.

Se han identificado reacciones adversas después de la evaluación de los datos de farmacovigilancia

Misoprostol¹

Parada cardíaca

Moxifloxacin¹

Síndrome de DRESS, erupción fija medicamentos, reacciones de fotosensibilidad.

Food and Drug Administration informa sobre los cambios en el etiquetado relacionados con la seguridad aprobados por el Centro de Evaluación de Investigación de Medicamentos (CDER)

Caduet (Besitlato de amlodipine; Atorvastatina cálcica)²

4 Contraindicaciones

Adiciones y/o revisiones subrayadas:

- Insuficiencia hepática aguda o cirrosis descompensada [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].
- Hipersensibilidad a amlodipino, atorvastatina o cualquier excipiente de CADUET. Se han informado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, edema angioneurótico, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica [consulte Reacciones adversas (6.2)].

5 Advertencias y precauciones



5.3 Disfunción hepática

Adiciones y/o revisiones subrayadas:

Se han informado aumentos en las transaminasas séricas con el uso de atorvastatina [consulte Reacciones adversas (6.1)]. En la mayoría de los casos, estos cambios aparecieron poco después del inicio, fueron transitorios, no estuvieron acompañados de síntomas y se resolvieron o mejoraron al continuar la terapia o después de una breve interrupción de la misma. Se han producido aumentos persistentes de más de tres veces el LSN en las transaminasas séricas en aproximadamente el 0,7% de los pacientes que recibieron atorvastatina en ensayos clínicos.

Ha habido informes poscomercialización raros de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluida atorvastatina.

Los pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática pueden tener un mayor riesgo de sufrir lesión hepática [consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)].

Considere la posibilidad de realizar pruebas de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. La atorvastatina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática aguda o cirrosis descompensada [consulte Contraindicaciones (4)]. Si se produce una lesión hepática grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia, suspenda inmediatamente la atorvastatina.

5.6 Aumentos de la HbA1c y de los niveles de glucosa sérica en ayunas

Adiciones y/o revisiones subrayadas:

Se han informado aumentos en los niveles de HbA1c y de glucosa sérica en ayunas con estatinas, incluida la atorvastatina. Optimice las medidas del estilo de vida, incluido el ejercicio regular, el mantenimiento de un peso corporal saludable y la elección de alimentos saludables.

5.7 Mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico en pacientes que reciben 80 mg de atorvastatina y han sufrido un accidente cerebrovascular hemorrágico reciente

Adiciones y/o revisiones subrayadas:

En un análisis post hoc del ensayo de prevención de accidentes cerebrovasculares mediante reducción agresiva de los niveles de colesterol (SPARCL), en el que 2.365 pacientes adultos, sin cardiopatía coronaria y que habían sufrido un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses anteriores, fueron tratados con 80 mg de atorvastatina. Se observó una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de 80 mg de atorvastatina en comparación con el placebo (55, 2,3 % de atorvastatina frente a 33, 1,4 % de



placebo; HR: 1,68, IC del 95 %: 1,09, 2,59; $p = 0,0168$). La incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico mortal fue similar en todos los grupos de tratamiento (17 frente a 18 para los grupos de atorvastatina y placebo, respectivamente). La incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico no mortal fue significativamente mayor en el grupo de atorvastatina (38, 1,6%) en comparación con el grupo de placebo (16, 0,7%).

Algunas características iniciales, incluido el accidente cerebrovascular hemorrágico y lacunar al ingresar al estudio, se asociaron con una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de atorvastatina [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Considere el riesgo/beneficio del uso de atorvastatina 80 mg en pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico reciente.

6 Reacciones adversas

Adiciones y/o revisiones subrayadas:

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen a continuación y en otras partes del etiquetado:

- Miopatía y rhabdomiólisis [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Miopatía necrotizante inmunomediada [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Disfunción hepática [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]
- Aumentos en la HbA1c y los niveles de glucosa sérica en ayunas [consulte Advertencias y precauciones (5.6)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Amplias adiciones y/o revisiones; consulte la etiqueta.

6.2 Experiencia poscomercialización

Adiciones y/o revisiones subrayadas:

- Atorvastatina
- Trastornos gastrointestinales: pancreatitis.
- Trastornos generales: fatiga
- Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática mortal y no mortal
- Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxia
- Lesión: rotura del tendón
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: rhabdomiólisis, miositis. Ha habido informes raros de miopatía necrotizante inmunomediada asociada con el uso de estatinas.



- Trastornos del sistema nervioso: mareos, neuropatía periférica. Ha habido informes raros de deterioro cognitivo (p. ej., pérdida de memoria, olvidos, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociado con el uso de todas las estatinas.
- El deterioro cognitivo en general no fue grave y fue reversible al suspender la estatina, con tiempos variables hasta el inicio de los síntomas (1 día a años) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas).
- Trastornos psiquiátricos: depression
- Trastornos respiratorios: enfermedad pulmonar intersticial.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: edema angioneurótico, erupciones ampollasas (incluido eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica)

8 Uso en poblaciones específicas

8.4 Uso pediátrico

Adiciones y/o revisiones subrayadas:

Atorvastatina

Basado en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo en 187 pacientes pediátricos de 10 años o más con HeFH. En este ensayo controlado limitado, no hubo ningún efecto significativo sobre el crecimiento o la maduración sexual en niños o niñas, ni sobre la duración del ciclo menstrual en las niñas.

Se ha establecido la seguridad y eficacia de atorvastatina como complemento de otras terapias para reducir el C-LDL en pacientes pediátricos de 10 años de edad o mayores con HFHo. El uso de CADUET para esta indicación se basa en un ensayo sin un grupo de control concurrente en 8 pacientes pediátricos de 10 años de edad y mayores con HoFH [consulte Estudios clínicos (14)].

La seguridad y eficacia de atorvastatina no se han establecido en pacientes pediátricos menores de 10 años con HeFH o HoFH, ni en pacientes pediátricos con otros tipos de hiperlipidemia (distintos de HeFH o HoFH).

8.5 Uso geriátrico

Adiciones y/o revisiones subrayadas:

Atorvastatina

Del número total de pacientes tratados con atorvastatina en los ensayos clínicos, 15.813 (40%) tenían 65 años o más y 2.800 (7%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.



La edad avanzada (mayor o igual a 65 años) es un factor de riesgo de miopatía y rabdomiólisis asociada a atorvastatina.

La selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, reconociendo la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos y el mayor riesgo de miopatía. Monitoree a los pacientes geriátricos que reciben CADUET para detectar un mayor riesgo de miopatía [consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Farmacología clínica (12.3)].

8.6 Insuficiencia renal

Nueva subsección agregada:

La insuficiencia renal es un factor de riesgo de miopatía y rabdomiólisis. Monitoree a todos los pacientes con insuficiencia renal para detectar el desarrollo de miopatía. La insuficiencia renal no afecta las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal [consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Farmacología clínica (12.3)].

8.7 Insuficiencia hepática

Adiciones y/o revisiones subrayadas:

En pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentan notablemente. La C_{max} y el AUC son 4 veces mayores en pacientes con enfermedad de Childs-Pugh A. La C_{max} y el AUC aumentan aproximadamente 16 y 11 veces, respectivamente, en pacientes con enfermedad de Childs-Pugh B. CADUET está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática aguda o cirrosis descompensada [consulte Contraindicaciones (4)].

8.1 Embarazo

Adiciones y/o revisiones subrayadas:

Atorvastatina

Suspenda la atorvastatina cuando se reconozca el embarazo. Alternativamente, considere las necesidades terapéuticas actuales de cada paciente individual. La atorvastatina disminuye la síntesis de colesterol y posiblemente de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol; por lo tanto, la atorvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a pacientes embarazadas según el mecanismo de acción [consulte Farmacología clínica (12.1)]. Además, el tratamiento de la hiperlipidemia generalmente no es necesario durante el embarazo.



La aterosclerosis es un proceso crónico y la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debería tener poco impacto en el resultado del tratamiento a largo plazo de la hiperlipidemia primaria en la mayoría de los pacientes.

Los datos disponibles de series de casos y estudios de cohortes observacionales prospectivos y retrospectivos durante décadas de uso de estatinas en mujeres embarazadas no han identificado un riesgo asociado con el fármaco de malformaciones congénitas importantes. Los datos publicados de estudios de cohortes observacionales prospectivos y retrospectivos con el uso de atorvastatina en mujeres embarazadas son insuficientes para determinar si existe un riesgo de aborto espontáneo asociado al fármaco (ver Datos). En estudios de reproducción animal, no se observaron efectos adversos en el desarrollo en ratas o conejas preñadas a las que se les administró atorvastatina por vía oral en dosis que resultaron en hasta 30 y 20 veces, respectivamente, la exposición humana a la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de 80 mg, basada en sobre la superficie corporal (mg/m^2). En ratas a las que se les administró atorvastatina durante la gestación y la lactancia, se observó una disminución del crecimiento posnatal y un retraso en el desarrollo en dosis mayores o iguales a 6 veces la MRHD (ver Datos).

Datos

Datos de humanos

Atorvastatina

Un estudio de vinculación de cohortes de Medicaid de 1.152 mujeres embarazadas expuestas a estatinas en comparación con 886.996 controles no encontró un efecto teratogénico significativo del uso materno de estatinas en el primer trimestre del embarazo, después de ajustar por posibles factores de confusión, incluida la edad materna, diabetes mellitus, hipertensión, obesidad y consumo de alcohol y tabaco, utilizando métodos basados en puntuaciones de propensión. El riesgo relativo de malformaciones congénitas entre el grupo con uso de estatinas y el grupo sin uso de estatinas en el primer trimestre fue de 1,07 (intervalo de confianza del 95%: 0,85 a 1,37) después de controlar los factores de confusión, en particular la diabetes mellitus preexistente. Tampoco hubo aumentos estadísticamente significativos en ninguna de las malformaciones específicas de órganos evaluadas después de tener en cuenta los factores de confusión. En la mayoría de los embarazos, el tratamiento con estatinas se inició antes del embarazo y se suspendió en algún momento del primer trimestre cuando se identificó el embarazo. Las limitaciones del estudio incluyen la dependencia de la codificación médica para definir la presencia de una malformación, la falta de control de ciertos factores de confusión como el índice de masa corporal, el uso de la prescripción como verificación del uso de una estatina y la falta de información sobre los nacidos vivos.

Datos de animales

Atorvastatina



Atorvastatina atraviesa la placenta de rata y alcanza un nivel en el hígado fetal equivalente al del plasma materno.

8.2 Lactancia

Adiciones y/o revisiones subrayadas:

Atorvastatina

No hay información sobre la presencia de atorvastatina en la leche humana, los efectos del fármaco en el lactante o los efectos del fármaco sobre la producción de leche. Sin embargo, se ha demostrado que otro fármaco de esta clase pasa a la leche humana. Los estudios en ratas han demostrado que la atorvastatina y/o sus metabolitos están presentes en la leche materna de ratas lactantes. Cuando un fármaco está presente en la leche animal, es probable que esté presente en la leche humana (ver Datos). Las estatinas, incluida la atorvastatina, disminuyen la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol y pueden causar daño al lactante.

Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en un lactante, según el mecanismo de acción, informe a las pacientes que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con CADUET [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1) y Farmacología clínica (12.1)].

Datos

Tras una única administración oral de 10 mg/kg de atorvastatina radiactiva a ratas lactantes, se determinó la concentración de radiactividad total. La atorvastatina y/o sus metabolitos se midieron en la leche materna y en el plasma de las crías en una proporción de 2:1 (leche:plasma).

La Agencia Española de Medicamentos publica nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia, dicha información en algunos casos ya se ha implementado y en otros se incorporará próximamente a las dichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen los principios activos mencionados.

Leuprorelina: cambios metabólicos y reacciones adversas cutáneas graves³

Los cambios metabólicos asociados con agonistas de GnRH pueden incluir hígado graso.

Se ha informado de reacciones adversas cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en pacientes tratados con leuprorelina. En el momento de la prescripción del medicamento se deberá informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves, y monitorizarlos estrechamente para detectar reacciones de este tipo. En el caso de manifestarse signos y síntomas



que sugieran estas reacciones, deberá suspenderse de inmediato la leuprorelina y considerarse un tratamiento alternativo (según corresponda).

Se añade el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, erupción cutánea tóxica y eritema multiforme como reacción adversa de frecuencia no conocida.

Palbociclib: interacción con estatinas³

El uso concomitante de palbociclib con estatinas sustrato de CYP3A4 y/o sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), puede aumentar el riesgo de rabdomiólisis debido al aumento de la concentración plasmática de estatinas. Se han notificado casos de rabdomiólisis, incluidos casos mortales, tras la administración concomitante de palbociclib con simvastatina o atorvastatina.

Se añade la creatinina en sangre aumentada como reacción adversa frecuente.

Quetiapina: síndrome serotoninérgico³

La administración concomitante de quetiapina y otros medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina o los antidepresivos tricíclicos puede provocar un síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal.

Si el tratamiento concomitante con otros serotoninérgicos está justificado clínicamente, se aconseja una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y tras los aumentos de dosis. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en función de la gravedad de los síntomas.

Tramadol-paracetamol: Abuso y dependencia. Interacciones³

Antes de iniciar el tratamiento con paracetamol-tramadol, debe acordarse con el paciente la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan de interrupción del mismo. Durante el tratamiento, debe haber un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis si es necesario. Cuando un paciente ya no necesite el tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del



dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente.

La tolerancia, la dependencia física y psicológica así como el trastorno por consumo de opiáceos (TCO) pueden desarrollarse tras la administración repetida de opiáceos como tramadol. Una dosis más alta y una duración más prolongada del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TCO. El abuso o mal uso intencionado de tramadol puede provocar sobredosis, pudiendo ser potencialmente mortal. El riesgo de desarrollar una TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el abuso de alcohol), en consumidores actuales de tabaco o en pacientes con antecedentes personales de trastornos de salud mental (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes y durante el tratamiento, el paciente también debe ser informado sobre los riesgos y signos de TCO. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Los pacientes deberán ser vigilados para detectar signos de comportamiento de búsqueda de fármacos (por ejemplo, solicitudes de reposición demasiado tempranas). Esto incluye la revisión de opiáceos y psicofármacos concomitantes (como las benzodiacepinas). En el caso de pacientes con signos y síntomas de TCO, debe considerarse la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

El uso repetido de tramadol puede provocar drogodependencia, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de drogodependencia puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides.

Interacciones con gabapentinoides: El uso concomitante de tramadol-paracetamol con otros depresores del sistema nervioso central y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede dar lugar a depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.

Referencia

- ¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2024). Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Febrero 2024. <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-febrero-de-2024/>
- ² Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA. (2024). Caduet. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1118>



Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

³ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2024). Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Marzo de 2024. <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-marzo-de-2024/>

