



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2017  
EMA/PRAC/467485/2017  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Recomendaciones del PRAC sobre señales: nuevo texto de información sobre el producto

Adoptado por el PRAC en su reunión del 3-6 de julio de 2017

El texto de la información sobre el medicamento de este documento se ha extraído del documento «Recomendaciones del PRAC sobre señales» que contiene el texto completo de las recomendaciones del PRAC para la actualización de la información sobre el producto, así como algunas normas generales sobre la gestión de las señales. Dicho documento se puede encontrar [aquí](#) (solo en inglés).

El texto nuevo que se debe añadir a la información sobre el medicamento aparece subrayado. El texto actual que se debe suprimir aparece ~~tachado~~.

### 1. Amoxicilina; amoxicilina, ácido clavulánico – Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (EPITT n.º 18802)

#### Amoxicilina

##### Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves (incluidas reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas graves), y a veces mortales, en pacientes tratados con penicilinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia «muy rara»: Reacciones de la piel como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa bullosa, y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG) (ver sección 4.4) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)



## Prospecto

### 4. Posibles efectos adversos

Muy rara

- Otras reacciones cutáneas graves pueden ser: cambios en el color de la piel, bultos debajo de la piel, ampollas, pústulas, descamación, enrojecimiento, dolor, picor, exfoliación. Pueden ir acompañadas de fiebre, dolor de cabeza y dolor corporal.
- síntomas de tipo gripal con erupción cutánea, fiebre, inflamación de glándulas y resultados anormales en los análisis de sangre (como aumento de los leucocitos (eosinofilia) y elevación de las enzimas hepáticas) (reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)).

## **Amoxicilina + ácido clavulánico**

### **Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto**

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves (incluidas reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas graves), y a veces mortales, en pacientes tratados con penicilinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia «no conocida»: Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

## Prospecto

### 4. Posibles efectos adversos

Frecuencia no conocida

- Reacciones cutáneas graves:
  - erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, particularmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (*síndrome de Stevens-Johnson*), y en su forma más grave, causando una descamación generalizada de la piel (más del 30 % de la superficie corporal – *necrolisis epidérmica tóxica*).
  - erupción roja generalizada con pequeñas ampollas con pus (*dermatitis exfoliativa bullosa*)
  - erupción roja exfoliativa, con bultos debajo de la piel y urticaria (*pustulosis exantemática*).
  - síntomas de tipo gripal con erupción cutánea, fiebre, inflamación de glándulas y resultados anormales en los análisis de sangre (como aumento de los leucocitos (eosinofilia) y elevación de las enzimas hepáticas) (reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)).

## **2. Ciprofloxacino; meropenem – Incompatibilidad que puede dar lugar a una posible precipitación si se administran de forma conjunta por vía intravenosa (EPITT n.º 18790)**

### **Ciprofloxacino soluciones para perfusión**

#### **Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto**

##### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

Salvo que se haya confirmado la compatibilidad con otras soluciones/medicamentos, la solución para perfusión se debe administrar siempre por separado. Los signos visuales de incompatibilidad son, entre otros, precipitación, turbidez y cambio de coloración.

La incompatibilidad aparece con todas las soluciones para perfusión/medicamentos que son física o químicamente inestables al pH de las soluciones (p. ej., penicilinas, soluciones de heparina), especialmente en combinación con soluciones ajustadas a un pH alcalino (pH de las soluciones de ciprofloxacino: 3,9–4,5).

### **Meropenem soluciones para perfusión**

#### **Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto**

##### 6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

## **3. Darbepoetina alfa; epoetina alfa; epoetina beta; epoetina theta; epoetina zeta; metoxi-polietilenglicol epoetina beta – Reacciones adversas cutáneas graves (RACG) como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET) (EPITT n.º 18846)**

### **Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto**

#### **Todas las epoetinas - 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, con la administración de epoetinas. Se han observado casos más graves con la administración de epoetinas de acción prolongada.

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarles estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe retirar inmediatamente <nombre del medicamento> y considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha presentado una reacción cutánea grave como SSJ o NET debido al uso de <nombre del medicamento>, el tratamiento con <nombre del medicamento> no debe reanudarse nunca más en ese paciente.

**Todas las epoetinas, excepto darbepoetina alfa y metoxi-polietilenglicol epoetina beta:**

**4.8. Efectos adversos - subsección «Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas»:**

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, con la administración de epoetinas (ver sección 4.4).

**Darbeoptina alfa:**

**4.8. Efectos adversos - tabla de RAM - tanto en pacientes con insuficiencia renal crónica como en pacientes con cáncer:**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo – (frecuencia no conocida) - SSJ/NET, eritema multiforme, urticaria, exfoliación cutánea\*

Comentario debajo de la tabla: \*ver sección «Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas» más abajo y en la sección 4.4.

**4.8. Efectos adversos - subsección «Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas»:**

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales (ver sección 4.4).

**Prospecto**

**Todas las epoetinas**

**Sección Advertencias y precauciones - Se recomienda especial precaución con <nombre del producto>:**

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET) con la administración de epoetinas.

El SSJ/NET puede aparecer inicialmente como máculas o manchas circulares de color rojo en escarapela, a menudo con ampollas centrales en el tronco. Pueden aparecer también úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos (irritación e hinchazón ocular). Estas erupciones cutáneas graves van precedidas a menudo de fiebre o síntomas de tipo gripal. La erupción cutánea puede progresar a descamación generalizada de la piel y a complicaciones potencialmente mortales.

Si presenta una erupción cutánea grave o alguno de estos otros síntomas cutáneos, deje de tomar <nombre del medicamento> y póngase en contacto con su médico o solicite atención médica de inmediato.

**Sección Posibles efectos adversos**

Se han observado erupciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica, con la administración de epoetinas. Estas reacciones pueden aparecer como máculas o manchas circulares de color rojo en escarapela, a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación de la piel y úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos y pueden ir precedidas de fiebre y síntomas de tipo gripal. Deje de usar <nombre del medicamento> si presenta

estos síntomas y póngase en contacto con su médico o solicite atención médica de inmediato. Ver también la sección 2.

## **4. Fulvestrant – Reacción anafiláctica (EPITT n° 18832)**

### **Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto**

#### 4.8. Reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunitario

Frecuencia «Frecuentes»: Reacciones de hipersensibilidad

Frecuencia «Poco frecuentes»: Reacciones anafilácticas

### **Prospecto**

#### 4. Posibles efectos adversos

**Puede necesitar tratamiento médico urgente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:**

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), incluyendo hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta que pueden ser signos de reacciones anafilácticas

- ...

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- ...
- Reacciones anafilácticas

## **5. Soluciones para perfusión intravenosa (IV) que contienen electrolitos y/o hidratos de carbono – Hiponatremia (EPITT n.º 18631)**

*El texto siguiente debe adaptarse a cada medicamento en particular y, en consecuencia, el tipo de variación solicitada se debe acordar con la autoridad nacional competente (ANC) correspondiente antes de presentar la solicitud.*

### **Ficha técnica o Resumen de las características del producto para soluciones glucosadas**

Los cambios se refieren a la ficha técnica actual para una solución para perfusión IV con glucosa al 5 %. En consecuencia, para otros medicamentos glucosados dentro de esta categoría (p. ej., B05BA03 (hidratos de carbono) y B05BB02 (electrolitos con hidratos de carbono)), es posible que haya que adaptar los cambios e introducirlos en la ficha técnica final del medicamento en cuestión, de manera que se conserve la esencia de los cambios requeridos.

## 4.2. Posología y forma de administración

Puede que se tenga que vigilar el balance hídrico, la glucosa sérica, el sodio sérico y otros electrolitos antes y durante la administración, especialmente en pacientes con aumento de la liberación no osmótica de vasopresina (síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, SIADH) y en pacientes que reciban medicación concomitante con agonistas de la vasopresina debido al riesgo de hiponatremia.

La vigilancia del sodio sérico es especialmente importante cuando se administran soluciones fisiológicamente hipotónicas. <Nombre del medicamento> puede hacerse extremadamente hipotónico tras su administración debido a la metabolización de la glucosa en el cuerpo (ver las secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

## 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las soluciones glucosadas para perfusión intravenosa son generalmente isotónicas. Sin embargo, en el organismo las soluciones glucosadas pueden hacerse extremadamente hipotónicas fisiológicamente debido a la rápida metabolización de la glucosa (ver sección 4.2).

Dependiendo de la tonicidad de la solución, el volumen y la velocidad de perfusión y el estado clínico inicial del paciente y su capacidad para metabolizar la glucosa, la administración intravenosa de glucosa puede causar alteraciones electrolíticas, la más importante de las cuales es la hiponatremia hiperosmótica.

Hiponatremia:

Los pacientes con liberación no osmótica de vasopresina (p. ej., en presencia de estados críticos, dolor, estrés posoperatorio, infecciones, quemaduras y enfermedades del SNC), los pacientes con enfermedades del corazón, el hígado y el riñón y los pacientes expuestos a agonistas de la vasopresina (ver sección 4.5) tienen un riesgo especial de experimentar hiponatremia aguda tras la perfusión de soluciones hipotónicas.

La hiponatremia aguda puede causar una encefalopatía hiponatémica aguda (edema cerebral) caracterizada por cefalea, náuseas, convulsiones, letargo y vómitos. Los pacientes con edema cerebral tienen un riesgo especial de sufrir un daño cerebral grave, irreversible y potencialmente mortal.

Los niños, las mujeres en edad fértil y los pacientes con distensibilidad cerebral reducida (p. ej., en caso de meningitis, hemorragia intracraneal y contusión cerebral) tienen un riesgo especial de sufrir edema cerebral grave y potencialmente mortal causado por una hiponatremia aguda.

## 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que potencian el efecto de la vasopresina

Los siguientes medicamentos aumentan el efecto de la vasopresina, lo que hace que se reduzca la excreción renal de agua sin electrolitos y aumenta el riesgo de hiponatremia hospitalaria tras un tratamiento indebidamente equilibrado con soluciones para perfusión i.v. (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

- Medicamentos que estimulan la liberación de vasopresina; p. ej.: clorpropamida, clofibrato, carbamazepina, vincristina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, 3,4-metilendioxi-N-metanfetamina, ifosfamida, antipsicóticos, narcóticos
- Medicamentos que potencian la acción de la vasopresina; p. ej.: clorpropamida, AINE, ciclofosfamida

- Análogos de la vasopresina; p. ej.:  
desmopresina, oxitocina, vasopresina, terlipresina

Otros medicamentos que se sabe que aumentan el riesgo de hiponatremia son también los diuréticos en general y epilépticos como la oxcarbacepina.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

<Nombre del medicamento> debe administrarse con especial precaución en mujeres embarazadas durante el parto, especialmente si se administra en combinación con oxitocina, debido al riesgo de hiponatremia (ver las secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

#### 4.8. Reacciones adversas

Tabla de reacciones adversas		
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa (término de MedDRA)	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiponatremia hospitalaria**	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hiponatrémica**	Frecuencia no conocida

\*\* La hiponatremia hospitalaria puede causar un daño cerebral irreversible y la muerte debido a la aparición de una encefalopatía hiponatremia aguda (ver las secciones 4.2 y 4.4).

#### Ficha técnica para soluciones no glucosadas para perfusión IV

Los cambios se refieren a la ficha técnica ya existente para una solución de lactato de Ringer para perfusión i.v. En consecuencia, para otros medicamentos dentro de esta categoría (p. ej., B05B01 - electrolitos; productos hipotónicos), puede que haya que adaptar los cambios e introducirlos en la ficha técnica final del medicamento en cuestión, de manera que se conserve la esencia de los cambios requeridos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Se tendrá que vigilar el balance hídrico, los electrolitos séricos y el equilibrio ácido-base antes y durante la administración, con especial atención al sodio sérico en pacientes que presenten un aumento de la liberación no osmótica de vasopresina (síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, SIADH) y en pacientes que reciban medicación concomitante con agonistas de la vasopresina debido al riesgo de hiponatremia hospitalaria (ver las secciones 4.4, 4.5 y 4.8). La vigilancia del sodio sérico es especialmente importante con las soluciones hipotónicas.

Tonicidad de <nombre del medicamento>: XXX

La velocidad de infusión y el volumen infundido dependen de la edad, el peso y el cuadro clínico (p. ej., quemaduras, cirugía, lesión en la cabeza, infecciones); el médico responsable, con experiencia en tratamientos pediátricos con soluciones para perfusión intravenosa, debe decidir sobre la necesidad de tratamiento concomitante (ver las secciones 4.4 y 4.8).

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La perfusión de volúmenes grandes precisará una vigilancia especial en pacientes con insuficiencia cardíaca o pulmonar y en pacientes con liberación no osmótica de vasopresina (incluido SIADH), debido al riesgo de hiponatremia hospitalaria (ver más adelante).

##### Hiponatremia

Los pacientes con liberación no osmótica de vasopresina (p. ej., en presencia de estados críticos, dolor, estrés postoperatorio, infecciones, quemaduras y enfermedades del SNC), los pacientes con enfermedades del corazón, el hígado y el riñón y los pacientes expuestos a agonistas de la vasopresina (ver sección 4.5) tienen un riesgo especial de experimentar hiponatremia aguda tras la infusión de soluciones hipotónicas.

La hiponatremia aguda puede causar una encefalopatía hiponatrémica aguda (edema cerebral) caracterizada por cefalea, náuseas, convulsiones, letargo y vómitos. Los pacientes con edema cerebral tienen un riesgo especial de sufrir un daño cerebral grave, irreversible y potencialmente mortal.

Los niños, las mujeres en edad fértil y los pacientes con distensibilidad cerebral reducida (p. ej., en caso de meningitis, hemorragia intracraneal, contusión cerebral y edema cerebral) tienen un riesgo especial de edema cerebral grave y potencialmente mortal causado por una hiponatremia aguda.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que potencian el efecto de la vasopresina

Los siguientes medicamentos aumentan el efecto de la vasopresina, lo que hace que se reduzca la excreción renal de agua sin electrolitos y aumenta el riesgo de hiponatremia hospitalaria tras recibir un tratamiento insuficientemente equilibrado con soluciones para perfusión i.v. (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

- Los medicamentos que estimulan la liberación de vasopresina son, entre otros, los siguientes: clorpropamida, clofibrato, carbamazepina, vincristina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, 3,4-metilendioxi-N-metanfetamina, ifosfamida, antipsicóticos, narcóticos
- Los medicamentos que potencian la acción de la vasopresina son, entre otros, los siguientes: clorpropamida, AINE, ciclofosfamida
- Los análogos de la vasopresina son, entre otros, los siguientes: desmopresina, oxitocina, vasopresina, terlipresina

Otros medicamentos que se sabe que aumentan el riesgo de hiponatremia son los diuréticos en general y epilépticos como la oxcarbacepina.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

<Nombre del medicamento> debe administrarse con especial precaución en mujeres embarazadas durante el parto y se precisará una vigilancia especial del sodio sérico en el caso de que se administre en combinación con oxitocina (ver las secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

#### 4.8. Reacciones adversas

- Hiponatremia hospitalaria\*
- Encefalopatía hiponatrémica aguda\*



\*La hiponatremia hospitalaria puede causar un daño cerebral irreversible y la muerte debido a la aparición de una encefalopatía hiponatrémica aguda, frecuencia no conocida (ver las secciones 4.2, 4.4, 4.5).

## **6. Prednisolona; prednisona – Crisis renal esclerodérmica inducida (EPITT n.º 18888)**

Medicamentos afectados: formulaciones sistémicas de medicamentos que contienen prednisolona y medicamentos que contienen prednisona en dosis suficientes para lograr una concentración sistémica equivalente a más de 15 mg de prednisolona al día.

Con las formulaciones tópicas no se precisa ninguna acción.

### **Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto**

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Crisis renal esclerodérmica

Se recomienda precaución en pacientes con esclerosis sistémica debido al aumento de la incidencia de crisis renal esclerodérmica (potencialmente mortal) con hipertensión y disminución de la diuresis que se ha observado con una dosis diaria igual o superior a 15 mg de prednisolona. En consecuencia, se debe comprobar periódicamente la presión arterial y la función renal (s-creatinina). Cuando se sospeche una crisis renal, se debe controlar cuidadosamente la presión arterial.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Frecuencia «no conocida» Crisis renal esclerodérmica\*

\*ver sección c)

##### Crisis renal esclerodérmica

La incidencia de crisis renal esclerodérmica varía en las diferentes subpoblaciones. El riesgo más alto se ha observado en pacientes con esclerosis sistémica difusa. El riesgo más bajo se ha observado en pacientes con esclerosis sistémica limitada (2 %) y esclerosis sistémica aparecida en la juventud (1 %)

### **Prospecto**

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar <nombre del medicamento>

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar <nombre del medicamento> si tiene:

Escleroderma (también denominado esclerosis sistémica, un trastorno autoinmune), porque las dosis diarias iguales o superiores a 15 mg pueden aumentar el riesgo de una complicación grave llamada crisis renal esclerodérmica. Los signos de una crisis renal esclerodérmica son aumento de la presión arterial y disminución de la producción de orina. El médico puede aconsejarle que se controle periódicamente la presión arterial y la orina.

#### 4. Posibles efectos adversos

Efectos adversos de frecuencia no conocida

Crisis renal esclerodérmica en pacientes que ya presentan escleroderma (un trastorno autoinmunitario). Los signos de una crisis renal esclerodérmica son aumento de la presión arterial y disminución de la producción de orina.