



SUMARIO:

1. Medicamentos sometidos a seguimiento adicional de su seguridad (▼).
2. Anticonceptivos Hormonales Combinados (AHC): Conclusiones de la revisión del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
3. Metoclopramida: restricciones de uso, actualización de indicaciones y posología.
4. Otras Notas de Seguridad de medicamentos de la AEMPS para profesionales sanitarios.
 - Derivados ergóticos y riesgo de fibrosis y ergotismo: Restricción de indicaciones.
 - Agonistas B-adrenérgicos de acción corta en obstetricia (Ritodrina: PrePar®)
 - Ketoconazol de administración sistémica (comprimidos): suspensión de comercialización
5. Cartas de los TAC sobre seguridad de medicamentos dirigidas a profesionales sanitarios.
 - Asociación de clopidogrel con hemofilia adquirida
 - Precauciones con nuevos anticoagulantes orales (▼Eliquis®, Pradaxa® y ▼Xarelto®)

1.- MEDICAMENTOS SOMETIDOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL DE SU SEGURIDAD (▼).

Nota Informativa de la AEMPS, ref. MUH(FV) 25/2013

Los medicamentos sometidos a seguimiento adicional son aquellos que, por contener nuevos principios activos, ser medicamentos biológicos de reciente autorización o porque se requieren datos o estudios adicionales posteriores a la autorización, están sujetos a una vigilancia más estricta de su seguridad. Estos medicamentos son prioritarios para la notificación de sospechas de reacciones adversas. Se diferenciarán por un triángulo negro (▼) en la ficha técnica, prospecto y otros materiales informativos y se podrán consultar en la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (<http://www.aemps.gob>).

Son conocidas las limitaciones de la información disponible sobre la seguridad de un medicamento cuando contiene un principio activo que se autoriza por primera vez, ya que la única información disponible procede de ensayos clínicos, con un número de pacientes y duración de tratamiento limitados, e incluyen pacientes seleccionados que utilizan el medicamento bajo condiciones controladas, y por tanto distintas de la práctica clínica habitual.

Por tanto, reacciones adversas poco frecuentes, que se manifiestan después de un uso prolongado del medicamento o que se presentan en situaciones diferentes a las estudiadas en los ensayos clínicos, se van identificando tras la comercialización del medicamento.

Teniendo en cuenta esto, existen determinados medicamentos para los que es necesario reforzar su farmacovigilancia y priorizar la notificación de sospechas de reacciones adversas con objeto de identificar tan pronto como sea posible cualquier situación que pueda indicar la aparición de un nuevo riesgo desconocido hasta el momento.

MEDICAMENTOS SOMETIDOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL

En la Unión Europea (UE) se ha iniciado un nuevo sistema para la identificación de los medicamentos denominados “medicamentos sometidos a seguimiento adicional”. Esto significa que estos medicamentos estarán sometidos a una vigilancia aún más estricta de su seguridad por las agencias de medicamentos.

Los medicamentos sometidos a este seguimiento son los que cumplen alguno de los siguientes criterios:

- Contienen un nuevo principio activo autorizado por primera vez en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011.
- Medicamentos biológicos que se han autorizado en la Unión Europea a partir del 1 de enero de 2011.
- Medicamentos a los que se les ha otorgado una autorización de comercialización condicional (el laboratorio titular de la autorización de comercialización está obligado a aportar más datos).
- Medicamentos autorizados en circunstancias excepcionales (cuando hay razones específicas por las que el laboratorio titular de la autorización de comercialización no puede facilitar datos exhaustivos en el momento de la autorización).
- La compañía que comercializa el medicamento está obligada a realizar determinados estudios posautorización, en el momento de la autorización o una vez el medicamento está autorizado.

Adicionalmente se podrán incluir otros medicamentos a propuesta de los distintos países de la UE y tras la evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), que revisará la lista de estos medicamentos mensualmente.

El tiempo durante el cual permanecerán en seguimiento adicional será de cinco años o hasta que se cumplan las condiciones por las que se ha impuesto este distintivo.

La relación de estos medicamentos se puede consultar en la web de la AEMPS (http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm) y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

IDENTIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BAJO SEGUIMIENTO ADICIONAL

Para identificar estos medicamentos, se incluirá en su ficha técnica y prospecto, así como en los materiales informativos que elaboren los laboratorios farmacéuticos, **un triángulo negro invertido (▼) y una leyenda indicando que el medicamento está sujeto a seguimiento adicional.**

Desde el 1 de septiembre de 2013 todos los medicamentos que se autorizan y están sometidos a seguimiento adicional, incluyen esta información en su ficha técnica y prospecto. Para los medicamentos sometidos a seguimiento adicional autorizados entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de agosto de 2013, se incluirá paulatinamente y en cualquier caso antes del 1 de enero de 2014. Por lo tanto, para estos podrán encontrar durante ese tiempo fichas técnicas y prospectos con esta leyenda y sin ella.

IMPLICACIONES PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

La colaboración de los profesionales sanitarios es fundamental para obtener nueva información sobre la seguridad de los medicamentos una vez comercializados. Dado que los medicamentos sometidos a seguimiento adicional son de especial interés en farmacovigilancia, **se deben considerar prioritarios para la notificación de sospechas de reacciones adversas.**

DESAPARICIÓN EN ESPAÑA DEL PICTOGRAMA DE NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS [TRIÁNGULO AMARILLO (▲)]

Hasta ahora en España, un triángulo amarillo diferenciaba a aquellos medicamentos con nuevos principios activos y, en casos excepcionales, aquellos cuyo principio activo no es nuevo pero sí constituye un uso nuevo y diferente del medicamento y, por lo tanto, con información limitada sobre su seguridad.

Lógicamente no es compatible el pictograma que se utilizará en toda la UE para diferenciar los medicamentos

sometidos a seguimiento adicional (▼) con el utilizado hasta ahora exclusivamente en España para los nuevos principios activos (▲).

Por lo tanto, **el triángulo amarillo (▲) desaparece de los materiales antes indicados que se distribuyan en adelante a profesionales sanitarios, sustituyéndose en su caso por el de seguimiento adicional (▼).**

2.- ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS (AHC): CONCLUSIONES DE LA REVISIÓN DEL RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV). Nota Informativa de la AEMPS, ref. MUH(FV) 27/2013

La AEMPS informa que ha finalizado la revisión europea sobre el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) asociado a los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Este riesgo ya era conocido y la revisión confirma que es pequeño como norma general, pero que aquellos que contienen levonorgestrel, noretisterona o norgestimato como progestágenos presentan un riesgo más bajo.

Se recomienda a los médicos que prescriben AHC que:

- valoren detalladamente los factores de riesgo de TEV antes de iniciar el tratamiento y, periódicamente, durante el mismo para decidir junto con la mujer el anticonceptivo más adecuado.

- informen a las mujeres sobre los signos y síntomas indicativos de TEV para facilitar el diagnóstico precoz.

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones del Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) en relación con la revisión del riesgo de tromboembolismo asociado a los anticonceptivos hormonales combinados (AHC), tanto orales, como en forma de parche transdérmico o anillo vaginal.

Los medicamentos disponibles actualmente en España como AHC con estos progestágenos son los siguientes:

Levonorgestrel: Levobel, Linelle, Loette, Microginon, Ovoplex, Triagynon, Triciclor

Norgestimato: Edelsin

Etonogestrel: Nuvaring (sistema de liberación vaginal)

Norelgestromina: Evra (parche)

Gestodeno: Gestinyl, Gynovin, Harmonet, Meliane, Melodene, Melteva, Minesse, Minulet, Tevalet, Trigynovin, Triminulet, Etinilestradiol/Gestodeno EFG

Desogestrel: Bemasive, Gracial, Microdiol, Regulon, Suavaret, Desogestrel/etinilestradiol EFG

Drospirenona: Antin, Antinelle, Aranka, Arankelle, Cleodette, Cleosensa, Daylette, Drelle, Dretine, Dretinelle, Drosiane, Drosianelle, Drospil, Drosure, Drosurelle, Eloine, Liofora, Yasmin, Yasminelle, Yaz, Yira, Etinilestradiol/drospirenona EFG

Clormadinona: Balianca, Belara, Elynor, Etinilestradiol/Clormadinona EFG

Dienogest: con EE (Ailyn, Danielle, Donabel), con Estradiol (Qlaria)

Nomegestrol: Zoely.

Esta revisión se inició en febrero de 2013 con objeto de actualizar la información sobre el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y arterial asociado a los AHC, en particular en relación con los anticonceptivos orales combinados conocidos como de tercera y cuarta generación (ver nota informativa de la AEMPS, ref. MUH (FV) 06/2013).

El PRAC ha revisado fundamentalmente los datos procedentes de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos.

Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

1.- El beneficio de los AHC en la prevención de embarazos no deseados continúa siendo superior a los posibles riesgos asociados a su uso.

2.- Los datos actuales confirman que el riesgo ya conocido de TEV es bajo, existiendo pequeñas diferencias entre las distintas combinaciones según el progestágeno que contienen (ver tabla al final de esta nota).

3.- La probabilidad de aparición de un cuadro de TEV es mayor durante el primer año, al reiniciar el uso tras una interrupción de al menos 4 semanas y en mujeres que presentan factores de riesgo (entre ellos mayor edad, tabaquismo, sobrepeso, migrañas, historia familiar de TEV o parto reciente).

4.- Sobre el riesgo de tromboembolismo arterial se considera que, en todo caso, es muy bajo y no se dispone de información suficiente que permita establecer diferencias entre las distintas combinaciones.

En base a estas conclusiones, el PRAC ha recomendado actualizar la ficha técnica y el prospecto de los AHC autorizados y recordar a los médicos prescriptores la importancia de valorar el riesgo de TEV tanto al inicio de su uso como durante el mismo, informando a las mujeres de los factores de riesgo y los posibles signos y síntomas de TEV.

Por ello, la AEMPS desea trasladar a los profesionales sanitarios la siguiente información y recomendaciones:

- No existen motivos de seguridad que hagan necesaria la interrupción del anticonceptivo hormonal en mujeres que vienen utilizándolo sin presentar problemas.
- Es necesario valorar los factores de riesgo conocidos para el TEV en las mujeres que utilizan AHC periódicamente, ya que estos

pueden variar o aparecer a lo largo del tratamiento.

- Es necesario informar a las mujeres sobre el riesgo de TEV, sus factores condicionantes y sobre los posibles signos y síntomas que pudiesen aparecer.
- En las mujeres que inician el uso de anticoncepción hormonal, hay que considerar el medicamento más adecuado teniendo en cuenta la presencia de factores de riesgo conocidos para el tromboembolismo venoso.
- Es importante realizar un seguimiento adecuado, vigilando la posible aparición de signos o síntomas indicativos de TEV, en particular durante el periodo de mayor riesgo (primer año de uso o reinicio después de 4 semanas o más sin utilizar un AHC).

3.- METOCLOPRAMIDA: RESTRICCIONES DE USO, ACTUALIZACIÓN DE INDICACIONES Y POSOLOGÍA. Nota Informativa de la AEMPS, ref. MUH(FV) 27/2013

Finalizada la revisión del balance beneficio-riesgo de metoclopramida en sus indicaciones autorizadas, se recomienda:

1.- No utilizar metoclopramida en niños menores de 1 año.

2.- Restringir su uso en niños y adolescentes de 1 a 18 años como segunda línea de tratamiento en prevención de náuseas y vómitos retardados en quimioterapia y en tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios.

3.- Restringir su uso en pacientes adultos para prevención y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (retardados), radioterapia, cirugía y migraña.

4.- Limitar la duración del tratamiento a un máximo de 5 días.

5.- Limitar la dosis máxima a 0,5 mg por kg de peso en 24 horas.

Se recomienda asimismo revisar el tratamiento de los pacientes que utilizan metoclopramida de forma habitual.

Metoclopramida es una benzamida perteneciente al grupo de los neurolépticos que se utiliza por sus propiedades antieméticas y procinéticas para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos, así como en los trastornos funcionales del aparato digestivo.

En España, metoclopramida se encuentra comercializada como **monofármaco (Primperán®, Metoclopramida Kern Pharma®, Metoclopramida Pensa®)** y en asociación con otros principios activos (**Aeroflat®, Antianorex®, Suxidina®**)

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha revisado el balance beneficio-riesgo de metoclopramida en sus indicaciones autorizadas tanto para adultos como para pediatría.

El motivo de esta revisión ha sido la evaluación de los riesgos asociados a metoclopramida, en particular los efectos neurológicos (p. ej. alteraciones extrapiramidales y discinesia tardía) y cardiovasculares, así como sus datos de eficacia en distintas indicaciones ya que estas no son uniformes en distintos países de la Unión Europea (UE). Previamente se había revisado la seguridad de metoclopramida en la población pediátrica (ver nota informativa, ref. MUH (FV) 20/2011).

Esta revisión confirma el riesgo ya conocido de reacciones extrapiramidales a corto plazo y de discinesia tardía. Este riesgo de reacciones adversas neurológicas agudas es mayor en niños, con dosis altas y en tratamientos a largo plazo, y es más probable que ocurran tras la administración de varias dosis. Los pacientes de edad avanzada mostraron un mayor riesgo de discinesia tardía irreversible tras tratamientos prolongados.

También se han notificado algunos casos de reacciones adversas cardiovasculares graves (incluyendo hipotensión, shock, síncope, bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular y paro cardiaco), fundamentalmente tras la administración intravenosa en pacientes que presentaban factores de riesgo para patologías cardíacas.

En base a los datos disponibles, la EMA ha recomendado restringir las condiciones de uso de metoclopramida en relación a sus indicaciones terapéuticas, duración de tratamiento y dosis máxima diaria, suspendiéndose las formulaciones de concentraciones más altas.

MODIFICACIONES DE LAS CONDICIONES DE USO DE METOCLOPRAMIDA

1.- No prolongar el tratamiento durante más de 5 días.

2.- Restricción de indicaciones:

- Adultos: No debe usarse en tratamientos de alteraciones clínicas (p. ej. gastroparesis, dispepsia, reflujo gastroesofágico) ni como un complemento en los procedimientos quirúrgicos o radiológicos. Se mantiene indicada en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios, inducidos por radioterapia o asociados a migraña² aguda, así como náuseas y vómitos retardados (no agudos) inducidos por quimioterapia³.
- Pediatría: no debe usarse en niños menores de un año. Para los mayores de esta edad su uso queda restringido a segunda línea de tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios y prevención de náuseas y vómitos retardados tras quimioterapia.

3.- Posología: En adultos la dosis recomendada (para todas las vías de administración) es de 10 mg hasta tres veces al día, en niños, de 0,1 a 0,15 mg por kg de peso corporal hasta tres veces al día. La dosis máxima en adultos y niños en 24 horas será de 0,5 mg/kg de peso corporal.

4.- Precauciones y prevención de reacciones adversas:

- Las dosis intravenosas deben ser administradas lentamente (bolo lento), durante al menos 3 minutos.
- La administración intravenosa a pacientes con mayor riesgo de reacciones cardiovasculares debe realizarse con especial precaución (p. ej. pacientes de edad avanzada, con alteraciones en la conducción cardíaca, desequilibrio electrolítico no corregido, bradicardia o aquellos en tratamiento con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT).

5.- Suspensión de formulaciones: las formas orales líquidas con concentración superior a 1 mg/ml y las parenterales (intravenosas) con más de 5 mg/ml deberán suspenderse.

(2) Dosis mayores de 10 mg no demostraron un aumento de eficacia. Los efectos de metoclopramida sobre la motilidad pueden mejorar la absorción de los analgésicos administrados por vía oral.

(3) Los datos de eficacia en náuseas y vómitos agudos inducidos por quimioterapia son limitados y sugieren que metoclopramida fue inferior a los antagonistas de 5HT₃ y requirió altas dosis que están asociadas con un aumento del riesgo de reacciones adversas.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir dichas recomendaciones y revisar el tratamiento de aquellos pacientes que actualmente utilizan metoclopramida de forma habitual.

4.- OTRAS NOTAS DE SEGURIDAD DE LA AEMPS PARA PROFESIONALES SANITARIOS.

4.1.- DERIVADOS ERGÓTICOS Y RIESGO DE FIBROSIS Y ERGOTISMO: RESTRICCIÓN DE INDICACIONES. Resumen de la Nota Informativa ref MUH (FV) 19/2013

Recientemente, la EMA ha finalizado la re-evaluación del balance beneficio-riesgo de dihidroergocriptina (no comercializado en España), dihidroergocristina, dihidroergotamina, dihidroergotamina y nicergolina en las indicaciones siguientes:

- Tratamiento sintomático de alteraciones cognitivas y neurosensoriales crónicas en el anciano.
- Tratamiento coadyuvante de claudicación intermitente en enfermedad arterial oclusiva periférica.

- Tratamiento coadyuvante del síndrome de Raynaud.
- Tratamiento sintomático en insuficiencia veno-linfática.
- Tratamiento coadyuvante en la disminución de la agudeza visual y alteraciones del campo visual, presumiblemente de origen vascular.
- Retinopatías agudas de origen vascular.
- Profilaxis de migraña.
- Hipotensión ortostática.

Los **medicamentos disponibles (comercializados) en España** con estos principios activos son los siguientes: *dihidroergocristina*: Clinadil®, Diemil®, Diertine®; *dihidroergotoxina*: Hydergina®; *dihidroergotamina*: Tonopan®; nicergolina: Sermion®, Varson®. En España no hay ningún medicamento autorizado con *dihidroergocriptina*.

Algunos medicamentos que contienen estos principios activos también tienen autorizadas otras indicaciones diferentes a las mencionadas, las cuales no han sido objeto de esta reevaluación.

Las conclusiones de esta revisión han sido que la asociación de estos derivados ergóticos con la aparición de fibrosis y/o ergotismo no se puede descartar, siendo reacciones adversas que pueden llegar a ser mortales. Adicionalmente, se ha considerado que en el caso de aparición de fibrosis, esta puede ser irreversible, y debido a la aparición tardía de la sintomatología, puede ser de difícil diagnóstico. Por otra parte, se ha considerado que la evidencia disponible sobre el beneficio clínico es muy limitada, concluyéndose que el balance beneficio-riesgo de estos medicamentos en las indicaciones mencionadas es desfavorable.

En consecuencia, **la EMA recomienda suprimir las indicaciones arriba mencionadas para los medicamentos con estos principios activos que las tengan autorizadas.**

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios no utilizar estos medicamentos (ver listado incluido en esta misma información) en las indicaciones anteriormente especificadas, debiéndose revisar los tratamientos actualmente en curso de forma no urgente con objeto de valorar otras alternativas terapéuticas en caso necesario.

4.2.- AGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN CORTA EN OBSTETRICIA: RECOMENDACIÓN DE RESTRICCIÓN DE INDICACIONES. Resumen de la Nota Informativa, ref MUH (FV) 23/2013

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado la reevaluación del balance beneficio-riesgo de los agonistas beta-adrenérgicos de acción corta (SABA) en indicaciones obstétricas tras la identificación de casos

graves, algunos de ellos mortales, de reacciones adversas cardiovasculares, que incluían isquemia miocárdica y edema pulmonar.

Los principios activos incluidos en esta revisión fueron fenoterol, hexoprenalina, isoxsuprina, ritodrina, salbutamol y terbutalina. **En España únicamente está autorizado ritodrina para indicaciones obstétricas con el nombre comercial Pre-par®, en forma de comprimidos y ampollas inyectables.**

Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

1.- Administración parenteral:

- Los preparados parenterales siguen manteniendo un balance beneficio-riesgo favorable en tocolisis no complicada y determinadas urgencias obstétricas.
- El uso parenteral de los SABA solamente debe aplicarse para el tratamiento a corto plazo (hasta 48 horas) para indicaciones obstétricas en pacientes que se encuentran en las semanas 22 a 37 de gestación. Se debe vigilar estrechamente durante el tratamiento, la posible aparición de síntomas de tipo cardiovascular.
- Estos preparados no se deben utilizar en pacientes con menos de 22 semanas de gestación, con cardiopatía isquémica previa o con factores de riesgo significativos para esta, o en aquellas con amenaza de aborto durante el primer y segundo trimestre de gestación.
- Durante el tratamiento se debe mantener la monitorización continua de la presión arterial y ritmo cardíaco, el balance hidroelectrolítico, así como los niveles de glucosa, lactato y potasio con objeto de identificar precozmente las posibles reacciones cardiovasculares.

2.- Administración oral y rectal:

- Actualmente el balance beneficio-riesgo de estos preparados en indicaciones obstétricas es **desfavorable.**

El PRAC ha recomendado revocar la autorización de comercialización de los preparados de administración oral o rectal autorizados únicamente en indicaciones obstétricas y modificar las indicaciones y condiciones de uso autorizadas de los preparados de administración parenteral según lo expuesto anteriormente.

Mientras se adopta una decisión final sobre este asunto, dado que el único principio activo de los anteriormente indicados autorizado en España en indicaciones obstétricas es ritodrina (Pre-par®), la

AEMPS ha recomendado a los profesionales sanitarios:

- No utilizar ni prescribir ritodrina de administración oral (Pre-par® comprimidos).
- No utilizar ritodrina de administración parenteral (Pre-par® ampollas) durante más de 48 horas, en pacientes con menos de 22 semanas de gestación o en las condiciones clínicas indicadas anteriormente en esta nota.
- Cuando se utilice ritodrina de administración parenteral, monitorizar los parámetros cardiovasculares y bioquímicos mencionados anteriormente con objeto de identificar las posibles reacciones cardiovasculares que se pudieran presentar.

4.3- KETOCONAZOL SISTÉMICO (COMPRIMIDOS): SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. Resumen de la Nota Informativa, ref MUH (FV) 27/2013 (Actualizada el 24 de Octubre de 2013)

Ketoconazol es un medicamento antifúngico derivado de imidazol que se encuentra disponible para administración sistémica (comprimidos) o local (gel, crema, óvulos). **Actualmente se encuentran autorizados y comercializados en forma de comprimidos los medicamentos Fungarest® y Ketoconazol Ratiopharm®.**

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha llevado a cabo la revisión del balance beneficio-riesgo de ketoconazol de administración sistémica. El motivo de esta revisión ha sido el riesgo ya conocido de alteraciones hepáticas en relación a su eficacia y a otras alternativas terapéuticas disponibles.

Las conclusiones de esta revisión han sido que, si bien las reacciones hepáticas asociadas al uso de antifúngicos de tipo azólico son reacciones adversas conocidas, **la incidencia y gravedad del daño hepático son mayores con ketoconazol respecto a otros antifúngicos disponibles.** Se han notificado casos de daño hepático de aparición temprana tras el inicio del tratamiento sin que se hayan podido identificar medidas preventivas o que permitan reducir este riesgo. Por otra parte, los datos disponibles sobre su eficacia son limitados en relación con las exigencias actuales, existiendo alternativas terapéuticas disponibles.

En consecuencia, **el balance beneficio-riesgo de ketoconazol de administración sistémica se considera desfavorable**, recomendándose la suspensión de comercialización de estos medicamentos. **Esta conclusión no es de aplicación para la administración tópica o local de ketoconazol**, mediante la cual la absorción sistémica es muy pequeña.

La toxicidad hepática de ketoconazol puede producir hepatitis, cirrosis e insuficiencia hepática, habiéndose notificado casos con desenlace mortal o que han requerido trasplante. El inicio de estas alteraciones generalmente ocurre entre 1 y 6 meses desde el inicio del tratamiento, aunque también se han notificado casos que se han presentado en el primer mes de tratamiento a las dosis recomendadas.

Además de sus indicaciones como antifúngico, ketoconazol se utiliza también **en el tratamiento del síndrome de Cushing. Se considera que ketoconazol debe continuar como alternativa para estos pacientes para aquellos casos en los que no existan otras opciones.**

Hasta que la publicación de la Decisión de la Comisión Europea haga efectiva la suspensión de comercialización de los medicamentos de administración sistémica con ketoconazol, **la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantenía las siguientes recomendaciones a los profesionales sanitarios:**

- No iniciar nuevos tratamientos con ketoconazol de administración sistémica y revisar los actualmente en curso, sustituyendo ketoconazol por otra alternativa terapéutica en caso necesario.
- Una vez suspendida la comercialización de ketoconazol sistémico, su uso para el tratamiento del síndrome de Cushing podrá seguir llevándose a cabo mediante los requisitos y condiciones establecidas para el uso de medicamentos en situaciones especiales.
- Informar a los pacientes que acudan a la oficina de farmacia por una dispensación de ketoconazol de administración sistémica de su próxima suspensión de comercialización y de que deben acudir a su médico para valorar la necesidad de continuar el tratamiento con otra alternativa terapéutica.

El pasado 11 de octubre se emitió la Decisión de la Comisión Europea en la que se ratifica la suspensión de la autorización de comercialización en la Unión Europea de los medicamentos de administración oral que contienen ketoconazol. Por ello, la AEMPS va a proceder a la suspensión de la autorización de los actualmente disponibles en España.

Adicionalmente, la AEMPS, de acuerdo con los laboratorios titulares de la autorización de los medicamentos hasta ahora comercializados en España (Fungarest® y Ketoconazol Ratiopharm), pondrá a disposición de los profesionales sanitarios las existencias de que disponen estos laboratorios actualmente en España, para el suministro a través del programa de medicamentos en situaciones especiales.

En consecuencia, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

- La **fecha efectiva de la suspensión de comercialización será el próximo 6 de noviembre**. A partir de esta fecha no se podrán prescribir ni dispensar medicamentos de administración oral que contengan ketoconazol en sus indicaciones actualmente autorizadas, **devolviéndose las existencias disponibles en oficinas de farmacia y almacenes de distribución mediante los canales habituales a partir de dicha fecha**.
- **A partir del 6 de noviembre, excepcionalmente y de forma individualizada para cada paciente, se podrá solicitar desde los hospitales ketoconazol de administración oral mediante el procedimiento de suministro de medicamentos en situaciones especiales** (<http://www.aemps.gob.es/oficinaVirtual/usoHum/otros/medSituEspe.htm>)

Los medicamentos con ketoconazol de administración tópica pueden continuarse utilizando de acuerdo a las condiciones de uso establecidas en su ficha técnica.

5.- CARTAS DE LOS TAC SOBRE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS DIRIGIDAS A PROFESIONALES SANITARIOS.

5.1.- ASOCIACIÓN DE CLOPIDOGREL CON LA HEMOFILIA ADQUIRIDA. Informe mensual de la AEMPS de Julio de 2013.

Clopidogrel es un inhibidor de la agregación plaquetaria indicado en:

1.- Prevención de acontecimientos aterotrombóticos

- Pacientes adultos que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.
 - Pacientes adultos que presentan un síndrome coronario agudo:
- ✓ Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se les ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
 - ✓ Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS.

2.- Prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en fibrilación auricular

En pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo para acontecimientos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

3.- La **combinación clopidogrel / aspirina a dosis fija** está indicado en prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos que ya están tomando clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS). DuoPlavin® es una combinación de medicamentos a dosis fijas para el tratamiento de continuación en:

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se les ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea.
- Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica.

Mediante esta carta se informa a los profesionales sanitarios sobre la **notificación de un número reducido de casos de hemofilia adquirida asociados con el tratamiento con clopidogrel en pacientes sin historia previa de hemostasia anormal**.

- La hemofilia adquirida debe identificarse rápidamente con objeto de reducir al mínimo el tiempo que el paciente está en riesgo de sangrado y para evitar el sangrado mayor.
- En caso de confirmación de una prolongación aislada del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA) con o sin hemorragia, debe considerarse la presencia de hemofilia adquirida.
- Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben recibir asistencia y tratamiento especializado. En estos pacientes se debe suspender el tratamiento con clopidogrel y se deben evitar procedimientos invasivos.

Desde la primera comercialización de clopidogrel se han notificado a Sanofi o publicado en la literatura 11 casos de hemofilia adquirida A y 1 caso de hemofilia adquirida B, asociado con el tratamiento con clopidogrel.

En base al pequeño número de casos de hemofilia adquirida en el contexto de un uso muy elevado (más de 153 millones de pacientes en todo el mundo), **se considera que el balance beneficio/riesgo de clopidogrel no se ha modificado en las indicaciones terapéuticas aprobadas**.

Las fichas técnicas de los medicamentos que contienen clopidogrel se actualizarán para incluir en la sección 4.4 (Advertencias y precauciones especiales de empleo) la siguiente información: “Hemofilia adquirida: Se han notificado casos de hemofilia adquirida después de la administración de clopidogrel. Debe tenerse en consideración la hemofilia adquirida, en los casos aislados y confirmados de Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa) con o sin hemorragia. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser controlados y tratados por especialistas y el tratamiento con clopidogrel debe interrumpirse.”

5.2.- PRECAUCIONES A TENER EN CUENTA CON LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES. (▼Eliquis®, Pradaxa® y ▼Xarelto®) Informe mensual de la AEMPS de Septiembre de 2013.

Esta carta se ha distribuido para recordar que episodios de sangrado mayor también constituyen un riesgo significativo para los nuevos anticoagulantes orales.

Aunque existen diferencias en las **contraindicaciones** de los nuevos anticoagulantes orales, las **siguientes son comunes para todos ellos:**

- Hemorragia activa clínicamente significativa.
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, otros) excepto bajo las circunstancias de cambio de tratamiento o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

Consultar en la ficha técnica de Eliquis®, Pradaxa® y Xarelto® la información sobre las contraindicaciones adicionales específicas de cada medicamento.

Es importante tener en cuenta **la posología recomendada y las advertencias y precauciones de empleo** para minimizar el riesgo de sangrado. Se recomienda realizar

un seguimiento clínico en lo que respecta a los signos y síntomas de sangrado a lo largo del periodo de tratamiento, particularmente en pacientes con un mayor riesgo de sangrado.

También se debe prestar atención a la **función renal**. La insuficiencia renal puede constituir una contraindicación, o un motivo para considerar la no utilización de estos medicamentos o la reducción de su dosis.

5.3.- RISPERIDONA O PALIPERIDONA: RIESGO DE IRIS FLÁCIDO INTRAOPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA DE CATARATAS. Informe mensual de la AEMPS de Septiembre de 2013.

Esta carta informa a los profesionales sanitarios acerca de:

- En personas que toman medicamentos que contienen risperidona (Risperdal, Risperdal Consta y genéricos de risperidona), paliperidona (Invega) o palmitato de paliperidona (Xeplion) existe el riesgo de desarrollar síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante y después de la cirugía de cataratas.
- Dado que el IFIS se asocia con un aumento de complicaciones en la cirugía de cataratas, al realizar la historia clínica del paciente se deberá dejar constancia del uso actual o previo de los medicamentos anteriormente mencionados.
- Se aconseja a los cirujanos que realicen la intervención con especial precaución en este tipo de pacientes. Si existe la sospecha de que puede llegar a desarrollarse un IFIS, puede ser preciso adoptar las medidas necesarias para evitar el prolapso del iris durante la cirugía de cataratas.

Durante una supervisión rutinaria de farmacovigilancia, se detectó un aumento de la frecuencia de notificación de IFIS con el uso de risperidona. No se han recibido notificaciones en relación a paliperidona, sin embargo y dado que se trata de un metabolito activo de risperidona, la información y recomendación contenidas en esta comunicación también aplican a paliperidona.

No se ha establecido el posible beneficio de interrumpir el tratamiento con risperidona o paliperidona antes de someterse a cirugía de cataratas frente al riesgo de IFIS y se debe sopesar frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE RAM MEDIANTE TARJETA AMARILLA

¿QUÉ NOTIFICAR?

1. Cualquier sospecha de reacción adversa de los medicamentos de nueva comercialización (menos de 5 años en el mercado).
2. Del resto de medicamentos, interesa especialmente:
 - las reacciones no descritas previamente en su ficha técnica
 - las reacciones graves, es decir, aquellas que hayan provocado fallecimientos, ingresos hospitalarios o incapacidades de cualquier tipo
 - las acontecidas en los grupos de población más vulnerables: niños, ancianos, embarazadas
 - las provocadas por las vacunas
 - las derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de los medicamentos (incluyendo las causadas por uso fuera de las indicaciones aprobadas o por errores de medicación).

¿COMO NOTIFICAR?

- Directamente a su servicio de farmacia mediante la “tarjeta amarilla” de cumplimentación manual.
- De manera electrónica en www.ceuta.es/sanidad o en <https://www.notificaRam.es>

¿DONDE CONSEGUIR LA TARJETA AMARILLA?

- En el Servicio de Farmacia de la Consejería de Sanidad y Consumo
- En el Servicio de Farmacia de su ámbito profesional
- En los Colegios Oficiales de la rama sanitaria
- En www.ceuta.es/sanidad

Todas las Notas informativas sobre seguridad en medicamentos están disponibles en <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm>

Los informes mensuales de medicamentos de la AEMPS y las fichas técnicas están en <http://www.aemps.gob.es>

NOTIFIQUE TODAS LAS RAM DE MEDICAMENTOS CON ESTE PICTOGRAMA (▼) DELANTE DEL NOMBRE.



Ciudad Autónoma de Ceuta
Consejería de Sanidad y Consumo



Sistema Español de Farmacovigilancia

Consejo de Redacción: Mauricio Vázquez Cantero, Ana Isabel Rivas Pérez

Puede dirigir su correo a:

Servicio de Farmacia y Productos Sanitarios.

Consejería de Sanidad y Consumo.

Carretera de San Amaro nº 12. 51.001. Ceuta

Tfno: 856200680; Fax: 856200723;

E-mail: boletin@ceuta.es Web: www.ceuta.es/sanidad

Edita: Consejería de Sanidad y Consumo

I.S.S.N: 1988-8880

Depósito Legal: CE.95-2007