

Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): restricciones de utilización de tras el análisis de nuevos datos que han mostrado un aumento del riesgo de infarto de miocardio

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 16 de abril de 2013 Ref: MUH (FV), 11/2013

El ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®), está autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres tras la menopausia a fin de reducir la aparición de fracturas vertebrales y de cadera así como en la osteoporosis en hombres adultos con riesgo elevado de fractura.

Los datos disponibles de ensayos clínicos aleatorizados sobre la seguridad cardiaca de Protelos/Osseor en el tratamiento de la osteoporosis han mostrado un incremento del riesgo de infarto de miocardio sin que se observe riesgo de mortalidad. Teniendo en cuenta esta nueva información, así como los riesgos ya conocidos para ranelato de estroncio de tromboembolismo venoso y de reacciones cutáneas graves (nota informativa 04/2012), se deberían introducir las siguientes **restricciones en las condiciones de uso** de estos medicamentos:

El tratamiento con ranelato de estroncio sólo debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la osteoporosis

- El uso de Protelos/Osseor se ha limitado al tratamiento de **osteoporosis grave**:
 - en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas
 - en hombres con riesgo elevado de fractura.
- El tratamiento con ranelato de estroncio sólo debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la osteoporosis. La decisión de prescribir este medicamento deberá adoptarse sólo después de haber realizado

una valoración individual de los riesgos globales de cada paciente.

- Protelos/Osseor no debe utilizarse en pacientes que tengan o hayan tenido cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, así como en pacientes con hipertensión arterial no controlada.
- Adicionalmente:
 - Se aconseja a los prescriptores que, antes de comenzar el tratamiento y después a intervalos regulares, **evalúen el riesgo del paciente de desarrollar una enfermedad cardiovascular.**
 - Los pacientes que presentan factores de riesgo cardiovascular (ej.: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) deben ser tratados con ranelato de estroncio únicamente después de haber realizado una cuidadosa valoración individualizada.
 - **El tratamiento con Protelos/Osseor debe interrumpirse si el paciente desarrolla cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o en casos de hipertensión arterial no controlada.**

Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 17 de junio de 2013 Ref: MUH (FV), 16/2013

Después de la revisión de todos los datos disponibles sobre el riesgo cardiovascular asociado al uso de diclofenaco se recomienda:

- **No utilizar diclofenaco en pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.**
- **En caso necesario, utilizarlo con especial precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, revisando periódicamente la necesidad del tratamiento y sus beneficios obtenidos.**
- **Para todos los pacientes, utilizar la dosis más baja posible y la duración del tratamiento más corta posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.**

nasa-2 (Coxib), particularmente cuando diclofenaco se utiliza a dosis altas (150 mg/día) y durante periodos prolongados de tiempo. No se han identificado dosis o duraciones de tratamiento exentos de este riesgo.

El riesgo absoluto de infarto de miocardio atribuible a diclofenaco depende del nivel de riesgo cardiovascular de cada paciente. Los datos disponibles indican que, en general, se pueden esperar 3 casos de infarto de miocardio adicionales (respecto al no tratamiento) por cada 1000 pacientes con riesgo cardiovascular moderado tratados durante un año con diclofenaco.

En base a las conclusiones antes mencionadas, el PRAC ha recomendado aplicar para diclofenaco las mismas condiciones de uso que para los Coxib:

- Diclofenaco no se debe utilizar en pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
- En pacientes con factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hábito tabáquico), se debe utilizar con precaución después considerar detalladamente el balance entre beneficios esperados y el riesgo particular de cada paciente.
- Se recomienda revisar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento.

Esta recomendación está pendiente de ser confirmada próximamente por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las Agencias de medicamentos europeas.

Tomando como base las conclusiones de la revisión llevada a cabo, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

No utilizar diclofenaco en pacientes diagnosticados de las patologías mencionadas y utilizarlo con especial precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, revisando periódicamente la necesidad del tratamiento y sus beneficios obtenidos.

El balance beneficio-riesgo de diclofenaco se mantiene favorable; no obstante, los datos disponibles indican un incremento en el riesgo de tromboembolismo arterial asociado a su uso a dosis altas (150 mg/día) y durante periodos prolongados de tiempo.

Como continuación de la nota informativa MUH(FV) 15/2012, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa de las conclusiones y recomendaciones del Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) después de la revisión de los datos recientemente disponibles sobre el riesgo cardiovascular de diclofenaco.

El PRAC ha revisado toda la información disponible sobre el riesgo cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales (AINET) y en particular la procedente de nuevos estudios sobre este asunto. En este contexto se han analizado los datos procedentes del proyecto SOS (1) (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs project) financiado por la Comisión Europea y los publicados por un grupo de investigadores independientes (CNT Coxib and traditional NSAID Trialists collaborative group) (2).

Las conclusiones de esta revisión han sido que el balance beneficio-riesgo de diclofenaco se mantiene favorable; no obstante, los datos disponibles indican un incremento en el riesgo de tromboembolismo arterial asociado a su uso similar al observado con los inhibidores selectivos de la ciclooxige-

Para todos los pacientes, utilizar la dosis más baja posible y la duración del tratamiento más corta posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

La prescripción y selección de un AINE debe seguir realizándose sobre la base de los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información proporcionada en sus fichas técnicas (disponibles en www.aemps.gob.es), y en función de los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.

Una vez que se alcance una decisión final a nivel europeo sobre estas nuevas restricciones de uso, se

incorporarán a la ficha técnica y al prospecto de los medicamentos que contienen diclofenaco de administración sistémica.

Referencias

1. Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs project: <http://www.sos-nsaids-project.org>
2. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials (disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)60900-9/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)60900-9/abstract))

Cinacalcet (Mimpara): Notificación de un caso mortal con hipocalcemia grave en el marco de un ensayo clínico en pediatría.

Mimpara está indicado para el tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis. Puede utilizarse como parte de un régimen terapéutico que incluya quelantes del fósforo y/o análogos de vitamina D, según proceda.

Mimpara está también indicado para la reducción de la hipercalcemia en pacientes con carcinoma de paratiroides o hiperparatiroidismo primario, para los pacientes que según sus niveles basales de calcio sérico, la paratiroidectomía estaría indicada (según las principales guías de tratamiento) pero que, no obstante, ésta no es clínicamente adecuada o está contraindicada.

Cinacalcet reduce los niveles de calcio y que por tanto los pacientes que se encuentren en tratamiento con este medicamento deben someterse a una estrecha monitorización para detectar la aparición de hipocalcemia.

Resumen:

- Se ha notificado un caso mortal con hipocalcemia grave en un paciente en tratamiento con cinacalcet (Mimpara) que se encontraba formando parte de un ensayo clínico en pediatría.
- Mimpara no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos.
- Se recuerda a los médicos prescriptores que cinacalcet reduce los niveles de calcio y que por tanto los pacientes que se encuentren en tratamiento con este medicamento deben someterse a una estrecha monitorización para detectar la aparición de hipocalcemia.

Acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol: actualización de sus condiciones de autorización

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 20 de mayo de 2013 Ref: MUH (FV), 12/2013

El tromboembolismo venoso es un riesgo ya identificado y ampliamente conocido para los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol

Se recomienda interrumpir el tratamiento con bevacizumab e iniciar inmediatamente un tratamiento apropiado en aquellos pacientes que sean diagnosticados de fascitis necrosante.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ya informó previamente (ver nota informativa MUH (FV), 07/2013) acerca de la revisión, que a nivel europeo, estaba teniendo lugar del riesgo de tromboembolismo venoso de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol y del impacto sobre su balance beneficio-riesgo.

Recientemente ha finalizado esta revisión concluyéndose que dicha relación beneficio-riesgo se mantiene favorable para el tratamiento de mujeres que presentan acné andrógeno-dependiente de moderado a grave y/o hirsutismo.

El tromboembolismo venoso es un riesgo ya identificado y ampliamente conocido para los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol. Es mayor durante el primer año de tratamiento y cuando se reinicia después de haber estado al menos un mes sin haber recibido estos medicamentos o cualquier otro anticonceptivo hormonal.

En base a los resultados de estudios epidemiológicos se estima que dicho riesgo es entre 1,5 y 2 veces superior al asociado a los anticonceptivos combinados orales que contienen levonorgestrel, mientras que podría ser similar al que presentan los que contienen desogestrel, gestodeno o drospirenona.

En términos de eficacia si bien los datos disponibles avalan el uso de estos medicamentos para el tratamiento del acné andrógeno-dependiente de moderado a grave y/o hirsutismo para el tratamiento de los trastornos cutáneos no andrógeno dependientes y de la alopecia, los datos existentes hasta la fecha son limitados y no concluyentes.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- **Los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol se encuentran indicados exclusivamente para el tratamiento de mujeres con hirsutismo y/o con acné andrógeno-dependiente moderado o grave y/o hirsutismo, que no respondan al tratamiento tópico y la antibioterapia sistémica.**
- **Puesto que los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol actúan como anticonceptivos hormonales, no deben administrarse junto con otros anticonceptivos hormonales ya que esto incrementaría el riesgo de TEV.**

Puede consultarse la nota informativa completa en www.aemps.gob.es

Bevacizumab (Avastin®): Se han notificado casos de fascitis necrosante en pacientes tratados

Bevacizumab es un inhibidor de la vasculogénesis y la angiogénesis que está indicado, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en el tratamiento de:

- Carcinoma metastásico de colon y recto
- Cáncer de mama metastásico
- Cáncer de pulmón no microcítico avanzado no reseccable, metastásico o recidivante.
- Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.

- Cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario.

Se han notificado casos de fascitis necrosante, incluyendo casos mortales, en pacientes que recibieron bevacizumab (Avastin®), tanto en los ensayos clínicos como tras la comercialización del medicamento.

Se recomienda interrumpir el tratamiento con bevacizumab e iniciar inmediatamente un tratamiento apropiado en aquellos pacientes que sean diagnosticados de fascitis necrosante.

Los casos notificados de fascitis necrosante se dieron en pacientes con diferentes tipos de cáncer. La mayoría presentaban perforación gastrointestinal, formación de fístula o complicaciones de la cicatrización antes de desarrollar fascitis necrosante.

Cilostazol (Ekistol®, Pletal®): calificado como medicamento de diagnóstico hospitalario

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 3 de junio de 2013 Ref: MUH (FV), 14/2013

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ya informó previamente a través de sendas Notas Informativas, del inicio (ver nota informativa MUH (FV) 09/2011) y finalización (ver nota informativa MUH (FV), 08/2013) de la reevaluación del balance beneficio-riesgo de cilostazol en sus indicaciones autorizadas.

La AEMPS, con objeto de mantener actualizada la información sobre las condiciones de autorización de cilostazol, informa que en nuestro país, Ekistol® y Pletal® acaban de ser calificados como medicamentos de Diagnóstico Hospitalario.

Se recuerdan los cambios en las condiciones de autorización, que quedarán reflejados próximamente en la ficha técnica y prospecto:

- **Indicaciones terapéuticas y dosificación:**
 - **Cilostazol sólo debe utilizarse para claudicación intermitente en aquellos pacientes en los que los cambios en el estilo de vida (abandono de hábito de fumar y programas de ejercicio físico) por si solos no hayan resultado efectivos.**
 - Se debe evaluar el beneficio a los tres meses de instaurar el tratamiento, suspendiendo el mismo si no se observa un beneficio clínicamente relevante.

- En determinados grupos de pacientes como es el caso de aquellos que también utilizan inhibidores potentes del CYP3A4 o CYP2C19 es aconsejable reducir la dosis de cilostazol a 50 mg dos veces al día.

- **Contraindicaciones:**

- Cilostazol no debe utilizarse en pacientes con angina inestable o que hayan tenido infarto de miocardio o intervención coronaria en los últimos seis meses. Tampoco deberá emplearse en aquellos que presenten antecedentes de taquiarritmia severa ni en los que utilicen dos o más antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes

- **Advertencias y precauciones de uso:**

- Debido a su mecanismo de acción, cilostazol puede producir reacciones adversas cardiovasculares (taquicardia, palpitaciones, taquiarritmia, hipotensión) y en pacientes de riesgo puede inducir angina de pecho, por lo que este tipo de pacientes debe ser estrechamente vigilados durante el tratamiento.

Puede consultarse la nota informativa completa en www.aemps.gob.es

Cilostazol sólo debe utilizarse para claudicación intermitente en aquellos pacientes en los que los cambios en el estilo de vida (abandono de hábito de fumar y programas de ejercicio físico) por si solos no hayan resultado efectivos.

Codeína: restricciones de uso como analgésico en pediatría

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 17 de junio de 2013 Ref: MUH (FV), 17/2013

Los niños menores de 12 años de edad presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas tras la administración de codeína

El efecto farmacológico de la codeína se debe a su transformación en morfina a través de la enzima CYP2D6 del citocromo P450. Existen diferencias genéticas en cuanto a la expresión de esta enzima que determinan el grado de esta metabolización. Así las personas con deficiencia en la enzima CYP2D6 obtendrán un menor efecto analgésico mientras que aquellas que tengan más de dos copias del gen que la codifica (metabolizadores ultra-rápidos) transformarán la codeína en morfina más rápidamente y por tanto tendrán más posibilidades de presentar reacciones adversas derivadas de la intoxicación por morfina.

El PRAC ha revaluado el balance beneficio-riesgo de codeína como analgésico tras haberse conocido varios casos de niños que fallecieron o padecieron síntomas graves de intoxicación por morfina, después de administrárseles codeína después de una intervención de amigdalectomía o adenoidectomía, con motivo de padecer síndrome de apnea obstructiva del sueño. Todos los niños que fallecieron resultaron ser metabolizadores ultra-rápidos o extensos de codeína.

Dicha revisión ha concluido que los niños menores de 12 años de edad presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas tras la administración de codeína, y que estas reacciones pueden resultar muy graves en aquellos que son metabolizadores extensos o ultra-rápidos. El porcentaje de niños metabolizadores extensos o ultra-rápidos es variable dependiendo de su origen étnico y no existe ninguna prueba disponible en la práctica clínica que permita conocer el grado de actividad enzimática. Asimismo, el análisis de los datos puso de manifiesto que la eficacia de este medicamento para el tratamiento del dolor en población pediátrica es limitada y no es significativamente superior a la de otros analgésicos no opioides.

Dado que la conversión de codeína a morfina es impredecible, y debido a la variabilidad de la actividad de la enzima CYP2D6, el PRAC ha emitido una serie de recomendaciones para minimizar el riesgo de casos graves de intoxicación por morfina. Dichas recomendaciones se harán efectivas en los próximos meses incluyéndose en la fi-

cha técnica y prospecto de los medicamentos que contienen codeína para el tratamiento del dolor en niños.

Mientras tanto la AEMPS considera necesario que los profesionales sanitarios sigan dichas recomendaciones:

- La codeína se utilizará para el tratamiento del dolor agudo moderado en pacientes mayores de 12 años de edad cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.
- El uso de codeína se contraindica en:
 - Pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido al incremento de riesgo de presentar reacciones adversas graves.
 - Aquellos pacientes que se sabe son metabolizadores ultra-rápidos, debido a que presentan un riesgo extremadamente alto de sufrir una intoxicación por morfina.
 - Mujeres durante la lactancia, debido al riesgo que presentaría el niño de sufrir reacciones adversas graves en caso de que la madre fuese metabolizadora ultrarápida.
- La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor.
- No se recomienda el uso de codeína en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de

trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardiaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

En lo que respecta al uso de codeína como antitusígeno en niños, se va a proceder a revisar los datos disponibles y si éstos tienen un impacto en su relación beneficio-riesgo. Mientras esto no finali-

ce, se recomienda aplicar las restricciones arriba indicadas. y podría hacer que reapareciesen las crisis convulsivas.

- Si se encuentra en tratamiento con este medicamento, su médico le explicará que deberá someterse a exploraciones oftalmológicas periódicas.

Puede consultarse la nota informativa completa en www.aemps.gob.es

Soluciones para perfusión que contienen hidroxietil-almidón: revisión del balance beneficio-riesgo

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 18 de junio de 2013 Ref: MUH (FV), 18/2013

Los pacientes en estado crítico tratados con soluciones para perfusión intravenosa que contienen hidroxietil-almidón presentan un mayor riesgo de insuficiencia renal grave y una mayor mortalidad que los pacientes tratados con soluciones cristaloides.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha considerado desfavorable el balance beneficio-riesgo y ha recomendado la suspensión de comercialización de las soluciones para perfusión que contienen hidroxietil-almidón.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda, como medida de precaución, y en espera de la confirmación de la recomendación del PRAC, no utilizar soluciones para perfusión que contienen hidroxietil-almidón en pacientes en estado crítico.

El hidroxietil-almidón es un expansor plasmático coloidal, utilizado en el tratamiento de la hipovolemia y del shock hipovolémico. En España se encuentran comercializados diversos medicamentos que lo contienen en distintas concentraciones, con los nombres comerciales Hemohe®s, HES hipertónico Fresenius®, Isohes®, Plasmavolume®, Volulyte® y Voluven®.

Los resultados de tres estudios (1-3) que comparaban hidroxietil-almidón con otros expansores plasmáticos de tipo cristaloides en pacientes críticos, mostraron que los pacientes con sepsis grave tratados con soluciones de hidroxietil-almidón tenían un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal que requiriera diálisis. Dos de estos estudios (1-2) también mostraron un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con

soluciones de hidroxietil-almidón.

Como consecuencia, el Comité para la Evaluación de los Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, inició una revisión del balance beneficio-riesgo de las soluciones que contienen hidroxietil-almidón.

Las conclusiones de esta evaluación han sido que los pacientes tratados con hidroxietil-almidón tendrían mayor riesgo de insuficiencia renal con necesidad de diálisis y mayor riesgo de mortalidad, comparados con los pacientes tratados con expansores plasmáticos tipo cristaloides. Adicionalmente, las soluciones que contienen hidroxietil-almidón mostraban un beneficio limitado en los pacientes con hipovolemia, que no justificaría su uso a la luz de los riesgos identificados. En base a ello, el PRAC recomienda la suspensión de la comercialización en Europa de estas soluciones.

Esta recomendación debe ser valorada por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las Agencias de medicamentos europeas y eventualmente la Comisión Europea que adoptará una decisión final y vinculante para toda la Unión Europea. La AEMPS informará de esta decisión final cuando esté disponible.

Hasta ese momento, la AEMPS recomienda, como medida de precaución, no utilizar soluciones que contienen hidroxietil-almidón en pacientes que se encuentren en estado crítico.

De acuerdo a esta recomendación, Baxter ha retirado de forma voluntaria sus productos con

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda no utilizar soluciones para perfusión que contienen hidroxietil-almidón en pacientes en estado crítico

hidroxietil-almidón (PlasmaVolumeRedibag® solución para perfusión 500 ml)

Referencias

1. Perner, A. et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367(2):124-134.
2. Brunkhorst, F.M. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358(2):125-39.

3. Myburgh, J.A. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care; *N Engl J Med* 2012; 367(20):1901-11.

Retigabina (Trobal®): restricción de su indicación tras la notificación de casos de pigmentación ocular y cutánea

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 3 de junio de 2013 Ref: MUH (FV), 13/2013

Si se detectan cambios en la visión o aparece pigmentación retiniana, se deberá interrumpir la retigabina, a menos que no existan otras opciones de tratamiento para el paciente.

Recientemente se ha tenido conocimiento de una serie de casos de alteración en la coloración del tejido ocular (incluyendo la retina), piel, uñas y labios en pacientes que formaban parte de dos estudios de extensión (552 pacientes en total) y un programa para uso compasivo con retigabina (50 pacientes).

Los cambios en la coloración a nivel cutáneo han consistido fundamentalmente en la aparición de una pigmentación azulada en labios y uñas (tanto de los pies como de las manos), aunque también se han producido varios casos de afectación más extensa a nivel facial y de miembros inferiores. Hasta la fecha se han identificado un total de 51 pacientes que han presentado pigmentaciones de este tipo.

Dichas alteraciones han tenido lugar generalmente en pacientes que se encontraban en tratamiento prolongado con retigabina (mediana de tiempo igual a 4,4 años, con un rango comprendido entre los 4 meses y los 6,9 años) y en aquellos a los que se les estaban administrando altas dosis del medicamento (900 mg/día o más). No se ha encontrado una relación directa entre la aparición de estos cambios en la coloración de la piel y la edad o el género de los pacientes. Hasta la fecha no ha podido esclarecerse cual es el mecanismo por el cual la retigabina podría haber provocado este tipo de alteraciones.

Los cambios en la pigmentación del tejido ocular, entre los que se incluyen casos de afectación retiniana, se produjeron habitualmente en pacientes que presentaron concomitantemente alteraciones en la coloración de la piel, labios o

uñas. De los 55 pacientes que han sido examinados hasta ahora, 15 presentaron pigmentación a nivel de la retina. La mayoría de estos casos ocurrieron tras 2 años de tratamiento.

Aproximadamente un tercio de estos 15 pacientes padecen alteración de la visión, si bien en todos ellos excepto en uno, es de carácter leve. En estos momentos se desconoce aún si estos cambios pigmentarios se encuentran directamente relacionados con las anomalías visuales de los pacientes o si las mismas ya estaban presentes antes del inicio del tratamiento con retigabina.

En base a la evaluación realizada, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha establecido las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

- Retigabina pasa a estar indicada como tratamiento adyuvante de las crisis parciales resistentes, con o sin generalización secundaria, en pacientes epilépticos mayores de 18 años de edad, sólo cuando otros tratamientos hayan resultado inadecuados o no hayan sido tolerados por el paciente.

- **Los pacientes que se encuentren actualmente en tratamiento con retigabina deberán ser examinados e informados acerca de los riesgos de pigmentación que podría suponer el tratamiento a largo plazo con este medicamento. Se aconseja realizar una reevaluación del balance beneficio riesgo del tratamiento caso a caso.**
- **Antes de comenzar un nuevo tratamiento**

con retigabina, deberá someterse a todos los pacientes a un examen oftalmológico completo con el objeto de establecer la situación basal de partida. Una vez iniciado el tratamiento, dicho examen se repetirá cada 6 meses mientras el paciente permanezca en tratamiento.

- Si se detectan cambios en la visión o aparece pigmentación retiniana, se deberá interrumpir la retigabina, a menos que no existan otras opciones de tratamiento para el paciente. Si es necesario continuar administrando el medicamento, el paciente deberá estar estrechamente vigilado.

Asimismo la AEMPS ha recomendado a los pacientes lo siguiente:

- Si se encuentra en tratamiento con retigabina (Trobalt), y nota alteraciones en la visión y/o aparece coloración azulada en la piel, los labios o las uñas póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- No interrumpa por su cuenta y sin consultar previamente con su médico el tratamiento con retigabina (Trobalt), ello podría resultar peligroso

Tetrazepam (Myolastan®): suspensión de comercialización

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 7 de junio de 2013 Ref: MUH (FV), 15/2013

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha venido informando sobre la revisión del balance beneficio/riesgo de tetrazepam en Europa, tanto del inicio como de las conclusiones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) (ver notas informativas MUH (FV), 4/2013 y MUH (FV), 10/2013 de la AEMPS).

El pasado 29 de mayo se ha publicado la Decisión de la Comisión Europea en la que se ratifica la suspensión de la autorización de comercialización en Europa de los medicamentos que contienen tetrazepam. En consecuencia, la AEMPS ha procedido a la suspensión de la autorización de Myolastan®.

La fecha efectiva de la suspensión de comercialización fue el 1 de julio de 2013, fecha a partir de la cual no se puede prescribir ni dispensar Myolastan®.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

- El próximo 1 de julio se suspenderá la comercialización de Myolastan® en España. A partir de esta fecha no se podrá prescribir ni dispensar.

• **Recomendaciones para médicos prescriptores:**

- No deben iniciarse nuevos tratamientos con tetrazepam.
- Se recomienda revisar los tratamientos en curso y en caso necesario sustituir tetrazepam por otra alternativa terapéutica.

• **Recomendaciones para farmacéuticos:**

- **La AEMPS recuerda que Myolastan® no se puede dispensar sin la correspondiente prescripción médica.**
- **Informar a los pacientes que acudan a la oficina de farmacia por una dispensación de Myolastan® 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.**
- **Devolver las existencias disponibles en oficinas de farmacia y almacenes de distribución mediante los canales habituales a partir del próximo 1 de julio.**

El pasado 29 de mayo se ha publicado la Decisión de la Comisión Europea en la que se ratifica la suspensión de la autorización de comercialización en Europa de los medicamentos que contienen tetrazepam

Derivados ergóticos y riesgo de fibrosis y ergotismo: restricción de indicaciones

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 2 de julio de 2013 Ref: MUIH (FV), 19/2013

Recientemente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha finalizado la reevaluación del balance beneficio-riesgo de dihidroergocriptina (no comercializado en España), dihidroergocristina, dihidroergotamina, dihidroergotóxina 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®;

- dihidroergotóxina: Hydergina®;
- dihidroergotamina: Tonopan®;
- nicergolina: Sermion®, Varson®.

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, el CHMP recomienda suprimir las indicaciones arriba mencionadas para los medicamentos con estos principios activos que las tengan autorizadas. La AEMPS procederá a actualizar la situación de los medicamentos autorizados en España una vez publicada la correspondiente Decisión de la Comisión Europea.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios no utilizar estos medicamentos 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.

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

Preparados de hierro de administración intravenosa y reacciones de hipersensibilidad: nuevas recomendaciones

Resumen Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 2 de julio de 2013 Ref: MUH (FV), 20/2013

Recientemente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha finalizado la revisión de los datos disponibles sobre reacciones de hipersensibilidad asociadas al uso de los preparados de administración intravenosa que contienen hierro y del balance beneficio-riesgo de los mismos. El motivo de dicha revisión ha sido la notificación en algunos países europeos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes que habían recibido hierro intravenoso, en particular en mujeres embarazadas. La información a este respecto procede de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y no permite la comparación del perfil de seguridad entre distintos preparados.

Los preparados de hierro incluidos en esta revisión han sido los siguientes: hierro-carboximaltosa, hierro-dextrano, hierro-gluconato, hierro-isomaltósido, hierro-sacarosa y hierro-sucrosa. Los medicamentos disponibles (comercializados) en España son los siguientes: hierro-carboximaltosa (Ferinject®), hierro-dextrano (Cosmofer®), hierro-isomaltosido (Monoferro®), hierro-sacarosa (Feriv®, Fermed®, Hierro Sacarosa FME®, Hierro Sacarosa Normon®, Venofer®). No se encuentran comercializados en España preparados con hierro-gluconato y hierro-sucrosa.

La conclusión ha sido que estos preparados mantienen un balance beneficio-riesgo favorable aunque se deben establecer medidas específicas para la identificación temprana y el tratamiento inmediato de las reacciones alérgicas. Estas recomendaciones se incluirán en las fichas técnicas de todos los medicamentos una vez sea publicada la correspondiente Decisión de la Comisión Europea.

Mientras tanto, la AEMPS, recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Los preparados de hierro de administración intravenosa, solo deben utilizarse en lugares con acceso inmediato a medidas de tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad.
- No se recomienda la administración de dosis de prueba ya que se han dado casos de reacciones alérgicas en pacientes que previamente habían tolerado bien el preparado. Se debe vigilar al paciente al menos durante 30 minutos después de la administración.
- Los preparados de hierro intravenoso están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento y tampoco se deben utilizar en pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad graves a otro preparado diferente al que se va a administrar.
- Se debe prestar especial precaución en pacientes con alergias conocidas a otros medicamentos o con enfermedades inmunológicas o inflamatorias como son los pacientes con antecedentes de asma, eczema o pacientes atópicos.
- Estos preparados se deben utilizar durante el embarazo solo si son claramente necesarios, reduciéndose su uso al segundo y tercer trimestre de embarazo con objeto de proteger lo máximo posible al feto de potenciales efectos adversos.

Estos preparados mantienen un balance beneficio-riesgo favorable aunque se deben establecer medidas específicas para la identificación temprana y el tratamiento inmediato de las reacciones alérgicas

Ketoconazol de administración sistémica (comprimidos): suspensión de comercialización

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 29 de julio de 2013 Ref: MUH (FV), 21/2013

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®.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de 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 pre-

sentado en el primer mes de tratamiento a las dosis recomendadas. Algunos estudios indican una mayor incidencia y gravedad de estas alteraciones asociadas con ketoconazol en relación a otros antifúngicos disponibles.

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 la publicación de la Decisión de la Comisión Europea, que haga efectiva la suspensión de comercialización de los medicamentos de administración sistémica con ketoconazol, **la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda 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.

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

El balance beneficio-riesgo de ketoconazol de administración sistémica se considera desfavorable, recomendándose la suspensión de comercialización de estos medicamentos

Metoclopramida: restricciones de uso, actualización de indicaciones y posología

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 30 de julio de 2013 Ref: MUH (FV), 22/2013

Metoclopramida es una benzamida que se utiliza para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos, así como en los trastornos funcionales del aparato digestivo. En España, se encuentra comercializada como monofármaco y en asociación con otros principios activos:

- Metoclopramida monofármaco: Primperán®, Metoclopramida Kern Pharma®, Metoclopramida Pensa®.
- Metoclopramida en asociación: Aeroflat®, Antianorex®, Suxidina®.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de 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 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 auriculo-ventricular y paro cardíaco), fundamentalmente tras la administración intravenosa en pacientes que presentaban factores de riesgo para patologías cardíacas.

En base a los datos disponibles, el CHMP 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.

Las modificaciones en las condiciones de uso de metoclopramida se harán efectivas mediante la correspondiente decisión de la Comisión Europea.

Mientras tanto, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir las condiciones de uso que figuran a continuación y revisar el tratamiento de aquellos pacientes que actualmente utilizan metoclopramida de forma habitual.

Cambios en las condiciones de uso, que quedarán reflejados próximamente en la ficha técnica y el prospecto:

- No prolongar el tratamiento durante más de 5 días.
- 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 migraña aguda, así como náuseas y vómitos retardados (no agudos) inducidos por quimioterapia.
 - 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 postoperatorios y prevención de náuseas y vómitos retardados tras quimioterapia.
- Posología: En adultos la dosis recomendada (para todas las vías de administración) es de 10 mg hasta tres veces al día, en ni-

El CHMP 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

ños, 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.

- 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 cardiaca, desequilibrio electrolítico no corregido, bradicardia o aquellos en tratamiento con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT).

- 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.

Asociación de clopidogrel con la hemofilia adquirida

Clopidogrel es un inhibidor de la agregación plaquetaria indicado en:

- 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.
- 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.

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.

Se han notificado 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.**

Se han notificado un número reducido de casos de hemofilia adquirida asociados con el tratamiento con clopidogrel en pacientes sin historia previa de hemostasia anormal.

- **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.