



## 1. MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL.

## 2. NUEVA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS.

### 1. MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL.

La legislación de la Unión Europea (UE) sobre farmacovigilancia ha sido objeto de una profunda revisión tras la cual fue aprobada en el año 2010 una nueva directiva, Directiva 2010/84/UE, que entró en vigor en el año 2012 y cuyo fin es reforzar y racionalizar el sistema a fin de controlar la seguridad de los medicamentos en el mercado europeo y mejorar la seguridad de los pacientes y la salud pública mediante la prevención, detección y evaluación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Esta nueva legislación europea hace necesario la adaptación del RD 1344/2007 de farmacovigilancia, lo que llevará a la aprobación de un nuevo texto que será publicado próximamente y que recogerá aspectos de gran interés, a destacar: la posibilidad de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano por parte de los pacientes, familiares o cuidadores (procedimiento que ya está disponible en la página web de la AEMPS); nuevas recomendaciones para la evaluación beneficio/riesgo (plan de gestión de riesgo de los nuevos medicamentos); la obligación de actualizar, entre otros, la información de seguridad de los medicamentos. Y la estrecha colaboración del centro de farmacovigilancia con las unidades de seguridad del paciente en el marco de los errores de medicación, así como la cooperación con el desarrollo de bases de datos específicas para estudios farmacoepidemiológicos de farmacovigilancia.

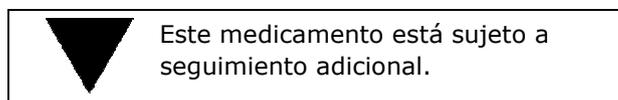
#### Seguimiento de la seguridad de los medicamentos.

Las autoridades sanitarias autorizan un nuevo medicamento tras una minuciosa evaluación de sus beneficios y riesgos según los resultados de los ensayos clínicos, comercializando sólo aquellos que han demostrado que sus beneficios son superiores a los riesgos potenciales derivados de su uso, si bien, en los ensayos clínicos el número de pacientes expuesto a los medicamentos es relativamente pequeño y el tiempo de exposición limitado, además de realizarse en unas condiciones muy controladas que en la mayoría de los casos no se asemejan a las condiciones reales. Por ello, es necesario que el seguimiento de la seguridad de todos los medicamentos sea un proceso que continúe más allá de su comercialización, con el fin de garantizar que los beneficios sigan siendo superiores a los riesgos, siendo la notificación

de sospechas de reacciones adversas un instrumento esencial para llevar a cabo este seguimiento de los medicamentos.

#### Medicamentos sujetos a seguimiento adicional.

Dentro de este contexto la UE ha iniciado un nuevo procedimiento para la identificación de medicamentos sometidos a un seguimiento particularmente riguroso por parte de las autoridades sanitarias. Se trata de medicamentos sujetos a "seguimiento adicional"; estos medicamentos deberán incluir en su prospecto y en la información destinada a los profesionales sanitarios (Ficha Técnica) un triángulo invertido de color negro acompañado de una frase explicativa:



Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional.

Además, las fichas técnicas y prospectos de todos los medicamentos autorizados incluirán información sobre la notificación de sospechas de reacciones adversas y cómo llevarlas a cabo.

De esta manera se identificarán los medicamentos sujetos a un seguimiento aún más intensivo que el resto. Generalmente se debe a que se dispone de menos información sobre ellos, por ejemplo por ser de reciente comercialización o porque la información de la que se dispone sobre su uso a largo plazo es limitada. Esto no significa que el medicamento en cuestión sea menos seguro.

El triángulo negro se utilizará en todos los Estados miembros de la UE y empezará a aparecer en los prospectos de los medicamentos afectados a partir de otoño de 2013. El pictograma de Triángulo Amarillo que actualmente identifica los medicamentos con nuevos principios activos en España, no es compatible con el nuevo de seguimiento adicional y por tanto desaparecerá.

**Se recomienda a los pacientes y profesionales sanitarios notificar cualquier sospecha de efectos adversos con medicamentos que lleven el triángulo negro.**

**Listado de medicamentos con triángulo negro.**

Siempre serán sometidos a seguimiento adicional los medicamentos en los siguientes casos:

- **Nuevo principio activo** autorizado por primera vez en la UE después del 1 de enero de 2011.
- **Medicamentos biológicos**, como las vacunas o los medicamentos derivados de plasma para los que se dispone de poca experiencia posterior a la comercialización.
- Medicamentos con **autorización de comercialización condicional** o que se ha aprobado en **circunstancias excepcionales**.
- Cuando la compañía debe realizar **estudios adicionales**, por ejemplo, para aportar más datos sobre el uso a largo plazo o sobre un efectos adverso muy poco frecuente observado en los ensayos clínicos.

Así mismo el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos también puede tomar la decisión de someter a otros medicamentos a un seguimiento adicional.

Un medicamento se podrá incluir en esta lista tanto en el momento de su autorización por primera vez o bien, posteriormente, en cualquier momento, y permanecerá sujeto a este seguimiento durante cinco años, o hasta que el PRAC decida retirarlo de la lista.

La lista europea de medicamentos sujetos a seguimiento adicional será publicada por la EMA en su web y revisada mensualmente por el PRAC. Se puede consultar la lista actualizada en [murciasalud.es/ciempms](http://murciasalud.es/ciempms)

En la siguiente tabla se resumen los medicamentos y principios activos incluidos en la lista de medicamentos de seguimiento adicional publicada el pasado 25 de abril.

Medicamento	P. Activo	Medicamento	P. Activo	Medicamento	P. Activo	Medicamento	P. Activo
Adasuve	Loxapine	Eliquis	Apixaban	Jentaduetto	Linagliptin/metformine	Signifor	Pasereotide
Adcetris	Brentuximab vedotin	Elvanse	Lisdexanphetamine	Jetrea	Ocrisplasmín	Teysuno	Tegafur/gimera-cil/oteracil
Aldurazyme	Laronidase	Enurev Breez-haler	Glycopyrronium bromide	Jevtana	Cabazitaxel	Tovanor Breez-haler	Glycopyrronium bromide
AMYViD	Florbetapir (18F)	Esbriet	Pirfenidone	Kalydeco	Ivacaftor	Trajenta	Linagliptin
Arzerra	Ofatumumab	Eurartesim	Dihydrartemisinim/piperazine phosph.	Krystexxa	Pegloticase	Tresiba	Insulin degludec
Atriance	Neralabine	Eviplera	Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir	LacTEST	Gaxilose	Trobalt	Retigabine
ATryn	Anti-trombin alpha	Evoltra	Clofarabine	Lyxumia	Lixidenatide	Tygalil	Tigecycline
Benlysta	Belimumab	Exjade	Deferasirox	Naglazyme	Galsufase	Tysabri	Natalizumab
Betmiga	Mirabegron	Eylea	Aflibercept	NexoBrid	Concentrate of proteolytic enzymes enriched in bromelain	Tyverb	Lapatinib
Bexsero	Meningococcal GroupB vaccine	Fampyra	Famprimide	Nimenrix	MeningococcalGroup A, C, W 135 and Y conjugate vaccine	Vectibix	Panitumumab
BindRed	Colestilan	Firdapse	Amifampridine	NovoThirteen	Catridecacog	Vedrop	Tocofersolan d-alpha tocopheryl polythylene glycol succinate
Bosulif	Bosutinib	Fluenz	Influenza vacc. (intranasal, live attenuated)	Nulojix	Belatacept	Ventavis	Iloprost
Bretaris Genuair	Acidinium bromide	Forxiga	Depagliflozin	Optimark	Gadolinium	Vepacel	A/H5N1 pre-pandemic influenza vaccine (whole virion, vero cell derives, inactivated)
Caprelsa	Vandetanib	Fycompa	Perampanel	Pandemrix	Influenza vaccine (H1N1v (splits virion inactivates, conjugates)A/ California/7/2009 (H1N1)v like strain (x-179a)	Victrelis	Boceprevir
Ceplene	Histamine dihydrochloride	Gilenya	Fingolimod hydrochl.	Perjeta	Pertuzumab	Votubia	Everolimus
Champix	Varenicline	Glybera	Alipogene tiparvec	Picato	Ingenol mebutabe	Vyndaqel	Tafamidis
Cinryze	C1 inhibitor, human	Halaven	Eribulin mesylate	Pixuvri	Pixantrone	Xagrid	Anagrelide
Cleviprex	Glevidipine	Ilaris	Canakinumab	Prialt	Ziconotide	Xalkori	Crizotinib
Constella	Linaclotide	Incivo	Telaprevir	Replagal	Agalsidase alfa	Xgeva	Denosumab
Cuprymina	Copper (64Cu) chloride	Increlex	Mecasermin	Revestive	Teduglutide	Xiapex	Collagenase Clostridium histolyticum
Dacogen	Decitabine	Influspit Tetra	Influenza virus inactivated splits virion	Rienso	Ferumoxytol	Yellox	Bromfenac
Dexdor	Dexmedetomidine	Inlyta	Axitinib	Ryzodeg	Insulin degludec/insulin aspart	Yervoy	Ipilimumab
Diacomit	Stiripentol	Intelence	Etavirine	Seebri Breez-haler	Glycopyrronium bromide	Yondelis	Trabectedin
Difclir	Fidaxomicin	Invirase	Saquinavir	Selincro	Nalmefene	Zaltrap	Aflibercept
Edarbi	Azilsartan medoxomil	Ipreziv	Azilsartan medoxomil			Zelboraf	Vemurafenib
Edurant	Rilpivirine	Jakavi	Ruxolitinib			Zinforo	Ceftaroline fosamil
Eklira Genuair	Acidinium bromide					Zytiga	Abiraterone
Elaprase	Idursulfase						

## 2. NUEVA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS.

A continuación se resume nueva información de seguridad sobre medicamentos procedentes de las notas informativas de la AEMPS. Los textos completos están disponibles en [www.murciasalud.es/ciems](http://www.murciasalud.es/ciems).

### INFORMACIÓN DE RIESGOS

#### **Fingolimod (Gilenya®): se amplían las recomendaciones de monitorización. (NI 01/2013)**

Fingolimod está indicado en monoterapia para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Debido a su **riesgo cardiovascular** se recomienda una estrecha **monitorización** de los pacientes tras la administración de la **primera dosis** (NI 01/2012 y 06/2012).

#### MONITORIZACIÓN

- ECG antes de la primera dosis y a las 6 horas.
- Control de la tensión arterial y frecuencia cardíaca cada hora durante las seis primeras horas.
- Prolongar el tiempo de monitorización al menos 2 horas si después de las seis horas el paciente presenta la frecuencia cardíaca más baja registrada.
- Prolongar la monitorización durante al menos toda la noche si tras las seis horas presenta alguna de las siguientes condiciones clínicas: frecuencia cardíaca  $\leq 45$  lpm, intervalo QTc  $\geq 500$  msec o bloqueo AV (no preexistente) de 2º grado o superior.

Tras una reciente revisión la AEMPS recomienda repetir el mismo esquema de monitorización en los siguientes casos:

- Cuando aparezca bradiarritmia que precise tratamiento farmacológico tras la 1ª dosis (estos pacientes deberán ser monitorizados en centro médico y durante toda la noche).
- Cuando se interrumpa la administración durante al menos un día durante las primeras 2 semanas de tratamiento.
- Cuando se interrumpa el tratamiento durante más de 7 días durante las semanas 3 y 4 de tratamiento.
- Cuando se interrumpa el tratamiento durante más de dos semanas después de transcurrido el primer mes de tratamiento.

#### **Ranelato de Estroncio: riesgo de infarto agudo de miocardio. (NI 11/2013)**

El PRAC ha evaluado los datos del último informe periódico de seguridad de ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®), los cuales muestran un incremento de **riesgo de infarto de miocardio**. Teniendo en cuenta esta información, así como los riesgos conocidos de tromboembolismo venoso y reacciones cutáneas graves (NI 04/2012), se deberá reevaluar el balance beneficio-riesgo de estos medicamentos. Mientras tanto se recomienda introducir nuevas restricciones de uso:

- Limitar las indicaciones al tratamiento de la osteoporosis severa en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura y de la osteoporosis severa en hombres con alto riesgo de fractura.
- No utilizarlo en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular, o con hipertensión arterial no controlada.

La AEMPS recomienda tener en cuenta las indicaciones anteriores y no iniciar nuevos tratamientos o valorar cuidadosamente el mismo en pacientes con elevado riesgo de cardiopatía isquémica.

### EVALUACIÓN DEL PERFIL DE SEGURIDAD Y RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO.

#### **Revisión de la seguridad de los medicamentos que contienen tetrazepam. Suspensión de comercialización (NI 04/2013, 10/2013, 15/2013)**

Tetrazepam (Myolastan®) es una benzodiacepina utilizada como relajante muscular. El PRAC ha llevado a cabo una revisión de este medicamento como consecuencia de algunos datos nuevos sobre una mayor frecuencia de **reacciones adversas cutáneas graves** con este medicamento en comparación con otras benzodiacepinas. Estas reacciones adversas son conocidas y están descritas en la ficha técnica. La revisión ha concluido que el uso de tetrazepam se asocia a un riesgo de aparición de reacciones cutáneas, que ocasionalmente pueden ser graves, por lo que se considera su **balance beneficio-riesgo no favorable** y por tanto se ha procedido a la suspensión de comercialización del medicamento, a partir del 1 de julio de 2013.

#### RECOMENDACIONES

- **No iniciar nuevos tratamientos con tetrazepam.**
- **Revisar los tratamientos en curso y en caso necesario sustituir por otra alternativa terapéutica.**
- **En la oficina de farmacia informar a los pacientes e indicarles que deben acudir a su médico para valorar la necesidad de tratamiento con otra alternativa.**

#### **Inicio de la revisión de la seguridad de los anticonceptivos orales combinados de tercera y cuarta generación. (NI 06/2013)**

Los anticonceptivos orales (AO) combinados de 3ª y 4ª generación son aquellos que contienen como progestágeno alguno de los siguientes: **desogestrel, gestadeno, norgestimato, drospirenona o nomegestrol**. El uso de estos AO conlleva un riesgo muy poco frecuente de **tromboembolismo venoso**, este riesgo oscila entre 20 y 40 casos/100.000 mujeres usuarias/año y varía con los diferentes AO, estando los de 3ª y 4ª generación en el rango superior de riesgo. La AEMPS infor-

ma que el PRAC ha iniciado una revisión a fin de evaluar si la información proporcionada en las fichas técnicas y prospectos es suficiente. Esta revisión no está motivada por nuevos datos ni existe ningún motivo para modificar los tratamientos en curso. Se recuerda a los profesionales la necesidad de seguir las instrucciones de las fichas técnicas para garantizar un uso seguro de estos medicamentos. La AEMPS informará sobre el resultado de la revisión.

### Medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol. Actualización de sus condiciones de autorización. (NI 07/2013 y 12/2013)

El PRAC ha finalizado la revisión del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con estradiol y su impacto en el balance beneficio-riesgo, concluyendo que estos medicamentos continúan manteniendo una relación beneficio-riesgo favorable cuando son utilizados para el tratamiento de mujeres con acné andrógeno-dependiente de moderado a grave y/o hirsutismo. El TEV es un riesgo identificado y conocido para estos medicamentos, dicho riesgo es entre 1,5 y 2 veces superior al asociado a los anticonceptivos combinados orales con levonogestrel, pudiendo ser similar al que presentan los que contienen desogestrel, gestodeno o drospironona.

#### NUEVAS CONDICIONES DE UTILIZACIÓN

- **Indicación exclusiva para el tratamiento de mujeres con hirsutismo y/o con acné andrógeno-dependiente moderado o severo, que no respondan al tratamiento tópico y a la antibioterapia sistémica.**
- **No administrar junto con otros anticonceptivos hormonales ya que se incrementaría el riesgo de TEV.**

Estas nuevas condiciones de utilización se incluirán en las fichas técnicas, asimismo se adoptarán una serie de medidas adicionales encaminadas fundamentalmente a tratar de minimizar el riesgo de TEV.

Para cualquier duda puede dirigirse a:  
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).  
Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.  
Teléfono: 968 36 66 45/44 Fax: 968 36 59 40  
e-mail: [ciemps@listas.carm.es](mailto:ciemps@listas.carm.es)  
Dirección: C/ Pinares nº6 bajo 30001—Murcia

### Cilostazol (Ekistol®, Pletal®): finalización de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo y restricciones de uso. Calificación como Diagnóstico Hospitalario (NI 08/2013 y NI 14/2013).

La revisión europea de la relación beneficio-riesgo de cilostazol ha concluido que la **eficacia clínica de cilostazol es modesta**, existiendo un riesgo de hemorragias y acontecimientos cardiovasculares, debiendo evitar su uso en pacientes con alto riesgo para este tipo de reacciones, siendo modificadas sus condiciones de uso, incluyendo la siguiente información:

- Sólo se utilizará en claudicación intermitente cuando los cambios en el estilo de vida no hayan resultado efectivos, evaluando el beneficio a los 3 meses y suspendiendo el tratamiento si no se observa beneficio clínico relevante.
- Reducir la dosis a 50 mg dos veces al día en determinado grupo de pacientes como es el caso de aquellos que tomen inhibidores potentes del CYP3A4 o CYP2C19.
- No utilizar en pacientes con angina inestable o que hayan tenido infarto de miocardio o intervención coronaria en los últimos seis meses, en caso de antecedentes de taquiarritmia severa ni cuando se utilicen dos o más antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.
- Por su mecanismo de acción cilostazol puede producir reacciones adversas cardiovasculares y en pacientes de riesgo inducir angina de pecho.

Además en nuestro país Ekistol® y Pletal® han sido calificados como medicamentos de **Diagnóstico Hospitalario**.

#### RECOMENDACIONES DE LA AEMPS

- **Tener en cuenta las recomendaciones anteriores.**
- **Valorar periódicamente y al menos, a los 3 meses del inicio del tratamiento, el beneficio clínico obtenido.**
- **Valorar la pertinencia de mantener el tratamiento con cilostazol, teniendo en cuenta las recomendaciones anteriores.**

Los boletines de Farmacovigilancia están disponibles en MurciaSalud: [www.murciasalud.es/ciemps](http://www.murciasalud.es/ciemps)

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M<sup>a</sup> José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas.

ISSN: 1135-2647 - D.L.: MU-1834-1993