

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz*

TAPENTADOL (PALEXIA®, YANTIL®): RIESGO DE CONVULSIONES Y DE SÍNDROME SEROTONINÉRGICO CUANDO SE ADMINISTRA JUNTO CON OTROS MEDICAMENTOS

La Agencia Británica de Medicamentos (MHRA) ha informado que el tapentadol puede aumentar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral de convulsiones, por ejemplo, antidepresivos y antipsicóticos. También se han notificado casos de síndrome serotoninérgico cuando el tapentadol se usa en combinación con antidepresivos serotoninérgicos.

La agencia de medicamentos del Reino Unido –Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)– ha informado¹ del riesgo de convulsiones con tapentadol cuando se combina con otros medicamentos.

Tapentadol (Palexia®, Yantil®) es un analgésico opioide, autorizado para el alivio del dolor agudo moderado a severo, que solo se puede controlar adecuadamente con analgésicos opioides, en adultos y niños de 2 años de edad y mayores. El tapentadol también está indicado en adultos solo para el tratamiento del dolor crónico severo, que se puede tratar adecuadamente solo con analgésicos opioides. Antes de utilizarlo, se debe consultar la ficha técnica del medicamento para conocer las restricciones en niños, incluida una duración máxima de uso de 3 días.

■ RIESGO DE CONVULSIONES

El riesgo de convulsiones como reacción adversa es reconocido para todos los medicamentos opioides. Sin embargo, una revisión reciente de los datos de seguridad para el tapentadol (Palexia®, Yantil®) en la UE, identificó la necesidad de reforzar las advertencias sobre el riesgo de convulsiones. Esta información ya está incorporada en las fichas técnicas españolas.

Aproximadamente la mitad de las notificaciones espontáneas que describen convulsiones reflejaron la administración conjunta de tapentadol con, al menos, otro fármaco conocido por reducir el umbral de convulsiones. Estos medicamentos incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos.

El tapentadol (Palexia®, Yantil®) debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos o epilepsia debido al aumento del riesgo de convulsiones. En sus fichas técnicas se han incorporado advertencias más estrictas sobre el riesgo de convulsiones, así como en los prospectos dirigidos al paciente.

■ SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

También se han recibido notificaciones de casos de síndrome serotoninérgico, identificados cuando el tapentadol se administra de forma conjunta con antidepresivos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos.

El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa uno de los siguientes signos:

- Mioclono (sacudida repentina e involuntaria de un músculo o grupo de músculos) espontáneo.
- Mioclono inducible u ocular con agitación o diaforesis (sudoración).
- Temblor e hiperreflexia.
- Hipertonía y temperatura corporal superior a 38 °C y clonus ocular inducible.

La retirada de la medicación serotoninérgica junto con el cuidado sintomático de apoyo, generalmente produce una mejoría rápida. El tratamiento depende de la naturaleza e intensidad de los síntomas. El uso continuado de tapentadol (Palexia®, Yantil®) debe evaluarse de forma continua. Los síntomas de abstinencia pueden ocurrir con el cese abrupto del tratamiento.

Se debe consultar la ficha técnica de estos medicamentos con tapentadol (Palexia®, Yantil®) para obtener detalles de otras interacciones, incluida la advertencia de no utilizar los inhibidores de la mono-amino-oxidasa (MAO) con tapentadol debido a la posibilidad de una crisis hipertensiva.

■ RECOMENDACIONES

Los profesionales sanitarios deben tener en cuenta las siguientes consideraciones y consejos:

- El tapentadol puede provocar convulsiones como con todos los medicamentos opioides.
- El tapentadol debe prescribirse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos o epilepsia.
- El tapentadol puede aumentar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral de convulsiones, por ejemplo, antidepresivos como los inhibidores de la re-

* Consultor en Farmacovigilancia (mmadurgasanz@gmail.com)

captación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos.

- Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico cuando se usa tapentadol en combinación con antidepresivos serotoninérgicos (ver los síntomas de presentación típicos en párrafos anteriores).
- La retirada de los medicamentos serotoninérgicos, junto con la atención médica sintomática de apoyo, generalmente produce una rápida mejoría en el síndrome serotoninérgico.
- Notificar espontáneamente por tarjeta amarilla de forma electrónica por la página web www.notificaram.es, las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, incluidas las resultantes de interacciones entre medicamentos.

Esta información ya está incorporada en las fichas técnicas para profesionales sanitarios y en los prospectos dirigidos al paciente, de los medicamentos con tapentadol (Palexia®, Yantil®) en España.

REFERENCIAS

1. MHRA. Tapentadol (Palexia®): risk of seizures and reports of serotonin syndrome when co-administered with other medicines. Alert and Recalls. Enero 2019. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tapentadol-palexia-risk-of-seizures-and-reports-of-serotonin-syndrome-when-co-administered-with-other-medicines> (consultado 14 de febrero de 2019).

MEDICAMENTOS Y GLUTEN: INFORME DIRIGIDO AL BUEN USO DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES CELÍACOS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en colaboración con la Federación de Asociaciones de Celíacos de España ha publicado un informe sobre la utilización de medicamentos que contienen gluten y su importancia en su utilización en pacientes con enfermedad celíaca.

La AEMPS, en colaboración con la Federación de Asociaciones de Celíacos de España, ha publicado en un informe¹ todo lo relacionado a la utilización de medicamentos con gluten, y aquellos otros con diferentes tipos de almidón. Se indica qué tipo de información se incluye en el etiquetado (envase), en el prospecto y en la ficha técnica de los medicamentos, en base a su contenido en gluten, y su importancia para las personas con enfermedad celíaca.

La **enfermedad celíaca** es una enfermedad crónica del sistema inmunitario que afecta al intestino delgado, y provoca inflamación de la mucosa y pérdida de las microvelosidades, dificultando la absorción de las vitaminas, minerales y nutrientes que contienen los alimentos.

Los pacientes con enfermedad celíaca no toleran un conjunto de proteínas de pequeño tamaño denominadas gluten, contenidas en la harina de muchos cereales como son el trigo, la cebada, el centeno, la espelta

(especie del trigo), el triticale (cereal obtenido por el cruce de trigo y centeno), el kamut y sus productos derivados, entre ellos los almidones, así como en la avena. Algunas variedades de avena, por sí mismas, no contienen gluten, por lo que puede encontrarse avena certificada sin gluten apta para el consumo de las personas celíacas. Es necesaria la certificación que avale que el producto está controlado y no ha sufrido contaminación cruzada durante su procesado.

Actualmente la enfermedad celíaca constituye un problema de salud pública a nivel mundial, presentando aproximadamente una prevalencia en Europa cercana a un 0,8-1% de la población, aunque la mayoría de los enfermos permanecen sin diagnosticar. El único tratamiento para estos pacientes es eliminar completamente el gluten de su dieta, por lo que resulta de especial importancia identificar tanto los alimentos, como los medicamentos que pueden contener gluten en su composición.

Los textos del etiquetado (envase), del prospecto y de la ficha técnica, relativos al contenido y cantidad se describen en la Circular 01/2018 de excipientes de declaración obligatoria².

Según el Real Decreto³ 1345/2007, en el etiquetado se deben especificar todos los excipientes de los medicamentos inyectables, oftálmicos y tópicos. Entre los medicamentos de uso tópico se incluyen aquellos medicamentos que se aplican externamente sobre la piel, los medicamentos que se administran por vía inhalatoria y cualquier otro medicamento aplicado en la mucosa del oído, oral, nasal, rectal o vaginal, esto es, donde la acción pueda ser local, o a través de la piel o de las mucosas.

Para todos los demás medicamentos, en el etiquetado solo se deben declarar aquellos excipientes que tengan una acción o efecto reconocidos, para los cuales es necesaria una advertencia. Estos excipientes se relacionan en el anexo de la Circular². Si además existen en la composición otros excipientes que no deban ser declarados, por no figurar en el citado anexo, se añadirá en la composición la expresión "... y otros excipientes."

Quando un medicamento contenga alguno de los excipientes incluidos en el anexo de la Circular, el nombre del excipiente se deberá incluir en el etiquetado y, junto a la composición, la declaración: "*Para mayor información consultar el prospecto*". Únicamente no se incluirá esta frase cuando no exista ninguna información específica relativa al excipiente que deba incluirse en la ficha técnica o prospecto; por ej. almidón de arroz, maíz, patata y sus derivados.

A continuación se detalla, de acuerdo con lo establecido en la Circular² 1/2018, la información que debe incluirse en el etiquetado, ficha técnica y prospecto de los medicamentos que contienen estos excipientes.

■ ALMIDÓN DE ARROZ, MAÍZ O PATATA Y SUS DERIVADOS

De acuerdo a la Circular² 1/2018 todos los medicamentos que contengan almidón de arroz, maíz o patata y sus derivados (como por ejemplo el almidón prege-

latinizado) deben incluir información al respecto en el etiquetado (el envase del medicamento), su prospecto y su ficha técnica, para que el paciente esté informado de la planta de procedencia del almidón usado como excipiente. Estos excipientes *no contienen gluten* y serían aptos para los pacientes celíacos.

■ ALMIDÓN DE TRIGO, AVENA, CEBADA, CENTENO O TRITICALE Y SUS DERIVADOS

En cambio, el almidón de trigo, avena, cebada, centeno o triticales y sus derivados pueden contener gluten y de acuerdo a la Circular² 1/2018 debe incluirse siempre la información sobre su contenido en el medicamento para conocer su idoneidad para los pacientes con enfermedad celíaca u otras patologías relacionadas con el gluten.

La información¹ que debe aparecer en la caja del medicamento, el prospecto, y la ficha técnica variará en función del contenido de almidón, si es superior o inferior a 20 partes por millón (20 µg/g).

De acuerdo a la monografía de la Farmacopea Europea, el límite de proteínas de 0,3% en almidón de trigo (prueba de proteína total) significa que no hay más de 100 ppm (µg/g) de gluten presente en el almidón de trigo. El nivel máximo de gluten en el excipiente se puede calcular en base a esta información (contenido en proteína).

Para calcular el contenido en gluten de un medicamento se multiplican los mg de almidón de trigo, u otro posible excipiente susceptible de contener gluten, por 0,3 y se divide entre 100, obteniéndose de este modo el límite máximo de proteínas que puede contener el excipiente de acuerdo con la Farmacopea Europea. De esa proteína, entre el 80-85% es gluten, por lo que si calculamos el 85% de esa cantidad tendremos el contenido máximo posible de gluten.

Por ejemplo, para un comprimido con 19 mg de almidón de maíz (cuya ficha técnica mostraría información similar a la contenida en el siguiente cuadro):

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene:

- Excipiente(s) con efecto reconocido
- Almidón de trigo, 19 mg (que equivale a 438 ppm de gluten); lactosa, 7mg; sacarosa, 39 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

$19 \text{ mg} \times 0,3 / 100 = 0,057 \text{ mg} =$ límite máximo de proteínas que puede contener el excipiente.

De esos 0,057 mg el 80-85% puede ser gluten, por lo que el límite máximo de gluten es $0,057 \text{ mg} \times 85 / 100 = 0,04845 = 484,5 \text{ ppm}$.

El dato preciso de contenido en gluten suele indicarse en la ficha técnica de los medicamentos con excipientes susceptibles de contener gluten en su composición.

Es muy importante tener en cuenta que en la composición de los medicamentos, el gluten no suele aparecer como tal, sino con el nombre del excipiente que puede contenerlo. A continuación se adjunta un listado para facilitar la identificación de los posibles **excipientes que pueden contener de gluten**:

Excipientes susceptibles de declaración obligatoria
Almidón de avena
Almidón de cebada
Almidón de centeno
Almidón de trigo
Triticale
Carboximetilalmidón
Carboximetilalmidón sódico
Carboximetilalmidón sódico tipo c
Carboximetilalmidón eter
Jarabe de almidón
Otros derivados de almidón de trigo, avena, centeno
Premezcla lactosa/almidón
Almidón octenil succinato alumínico (e-1452)
Almidón octenil succinato sódico (e-1450)
Almidón octenil sulfosuccinato
Acrilato de almidón injertado 300
Almidón
Almidón deshidratado
Almidón hidrogenado parcialmente hidrolizado
Almidón hidrolizado
Almidón modificado
Almidón sacarosa microesferas 20-25 malla
Almidón soluble
Almidón sucrosa
Almidón texali
Almidones hidroxietilados
Harina de avena
Harina de trigo
Salvado de trigo
Extracto seco de germen de trigo

En el propio informe¹ publicado por la AEMPS se describen las diferentes formas de identificar los medicamentos que contienen este tipo de excipientes. Así, la AEMPS pone a disposición del público el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), una aplicación web (y una App para teléfonos móviles, "AempsCIMA") que permite la realización de consultas bajo diferentes criterios, de manera que se puedan obtener distintos niveles de detalle en la información sobre medicamentos: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

CIMA ofrece la posibilidad de llevar a cabo búsquedas de medicamentos mediante distintos campos: el

código nacional del medicamento, su nombre, el principio activo que contiene, el laboratorio titular de la autorización, incluso por determinadas palabras o términos en la ficha técnica, etc.

■ RECOMENDACIONES

Resulta fundamental informar al médico y al farmacéutico sobre la condición de paciente celíaco, para asegurar una correcta prescripción y dispensación de los medicamentos, ya que el consumo de gluten por parte de personas con enfermedad celíaca puede ocasionar daño y problemas intestinales.

Para este objetivo es importante conocer los medios para identificar los medicamentos con gluten, o almidones con gluten, como a través de CIMA en la página web de la AEMPS. Y será muy importante enseñar y entrenar a los pacientes sobre el manejo de esta fuente de información que ofrece la AEMPS.

REFERENCIAS

1. AEMPS. Medicamentos y gluten. Noviembre 2018. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/resources/docs/medicamentosygluten.pdf> (consultado el 14 de febrero de 2019).
2. Circular 1/2018 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Instrucciones sobre excipientes (12/11/2018). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2018/docs/circular_1-2018-actualizacion-excipientes-medicamentos.pdf (consultado el 14 de febrero de 2019).
3. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE núm. 267, de 7 de noviembre de 2007, págs 45652-98. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2007-1924> (consultado el 14 de febrero de 2019).

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PROCEDENTE DE LA EVALUACIÓN PERIÓDICA DE LOS DATOS DE FARMACOVIGILANCIA QUE DECIDE EL COMITÉ EUROPEO PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS EN FARMACOVIGILANCIA (PRAC)

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado cambios en la información autorizada de las fichas técnicas y de los prospectos de los medicamentos europeos por motivos de seguridad.

Una vez que se revisan y evalúan los datos de los informes periódicos de seguridad (IPS; en inglés PSUR), de forma colaboradora entre todas las 28 agencias nacionales, se presentan los cambios y se acuerdan en las reuniones mensuales del PRAC. A continuación se muestran los últimos cambios de información de seguridad acordados recientemente en el PRAC.

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado los cambios en las fichas técnicas y los prospectos de los siguientes medicamentos que se describen en la **Tabla 1**, según informa¹ la AEMPS en su Boletín Mensual de diciembre de 2018.

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos pueden consultarse en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos.

REFERENCIAS

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Boletín Mensual

TABLA 1. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS		
Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Bimatoprost 0,01% (Lumigan®)	Mareo, hipertensión, fotofobia, decoloración de la piel (periocular) y molestias oculares	
Bimatoprost 0,03% (Ganfort®, Lumigan®)	Molestias oculares, decoloración de la piel (periocular)	
Bimatoprost 0,03% sin conservantes (Lumigan® Unidosis)	Mareo, hipertensión, decoloración de la piel (periocular), molestias oculares, secreción ocular	
Dexmedetomidina (Dexdor®)	Hipertermia	Dexmedetomidina puede inducir hipertermia que puede ser resistente a los métodos tradicionales de enfriamiento. El tratamiento con dexmedetomidina se debe interrumpir en caso de fiebre de origen desconocido sostenida y su uso no se recomienda en pacientes susceptibles a la hipertermia maligna. Se incorporan a la información existente de sobredosis de dexmedetomidina las siguientes reacciones adversas: depresión respiratoria e hipertensión.
Fluorodopa (¹⁸F) (Dopacis®)	Sensación de ardor	
Hormona paratiroidea (Forsteo®)	Nefrolitiasis	No se ha estudiado en pacientes con urolitiasis. Se debe usar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente debido a la posibilidad de exacerbación de esta enfermedad.

TABLA 1. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Irinotecán (liposomal) (Onivyde®)	Acontecimientos tromboembólicos	Los productos que contienen irinotecán liposomal se han asociado con acontecimientos tromboembólicos tales como embolia pulmonar, trombosis venosa y tromboembolia arterial. Se debe obtener una historia médica detallada para identificar a los pacientes con múltiples factores de riesgo en adición a la neoplasia subyacente. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de tromboembolismo e indicarles que se pongan en contacto inmediatamente con su médico o enfermero si aparece cualquiera de estos signos o síntomas.
Nitrofurantoína (Furantoína®)	Trastornos renales y urinarios, hepatobiliares e inmunológicos	Trastornos renales y urinarios Según los datos proporcionados por los titulares de las autorizaciones de comercialización y los datos de la bibliografía, la contraindicación en pacientes con insuficiencia renal se actualiza con respecto al nivel de corte de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) a < 45 mL/min. Adicionalmente, se incluye nefritis intersticial como nueva reacción adversa asociada al uso de nitrofurantoína. Trastornos hepatobiliares Las reacciones hepáticas, incluidas hepatitis, hepatitis autoinmune, ictericia colestásica, hepatitis crónica activa y necrosis hepática, se producen de forma rara. Se han notificado muertes. La manifestación de la hepatitis crónica activa puede ser insidiosa, por lo que los pacientes se deben someter a exámenes periódicos para identificar cambios en pruebas bioquímicas que sean indicativos de daño hepático. Si se produce hepatitis, el medicamento se debe retirar de inmediato y se deben tomar medidas adecuadas. Trastornos del sistema inmunológico Se incluye vasculitis cutánea como nueva reacción adversa asociada al uso de nitrofurantoína.
Tocilizumab (Roactemra®)	Hipofibrinogenemia	
Vacuna BCG (liofilizada) (Vacuna BCG® Pfizer)	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)	Se han notificado casos de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) tras el inicio del tratamiento antirretrovírico en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o tras el inicio del tratamiento para otras inmunodeficiencias graves en niños vacunados previamente con la vacuna antituberculosa (BCG). Asimismo, se han notificado casos de adenitis, adenitis supurativa, secreción purulenta, ulceración de la piel, abscesos de la piel y fiebre asociados al SIRI, que aparecieron a las semanas o meses del inicio del tratamiento inmunitario. Los médicos deben ser conscientes de este síndrome cuando tratan a pacientes con inmunodeficiencias primarias o secundarias vacunados previamente con BCG.

de la AEMPS sobre Medicamentos de uso Humano, diciembre 2018, páginas 7 y 8. Disponible en la web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/diciembre/docs/boletin-mensual-MUH_diciembre-2018.pdf (consultado 14 de febrero de 2019).

CARBIMAZOL (NEO-TOMIZOL®) Y TIAMAZOL (TIRODRIL®): RIESGO DE PANCREATITIS AGUDA Y NUEVAS RECOMENDACIONES SOBRE ANTICONCEPCIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado recientemente de que:

- Se han notificado casos de **pancreatitis aguda asociada al uso de carbimazol/tiamazol**. En caso de pancreatitis, suspender el tratamiento y no volver a tratar al paciente con estos medicamentos.
- Se debe evitar en lo posible el uso de carbimazol/tiamazol durante el embarazo.
- En el caso de ser imprescindible el uso de carbimazol/tiamazol durante el embarazo, se recomienda utilizar la dosis mínima efectiva y llevar a cabo una estrecha vigilancia materna, fetal y neonatal.
- Se debe advertir a las mujeres con capacidad de gestación la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento.

La AEMPS ha acordado remitir una Nota informativa¹ de seguridad simultáneamente para que los laborato-

rios titulares de los medicamentos **Neo-Tomizol® (carbimazol)** y **Tirodril® (tiamazol; sinónimo, metimazol)** envíen una carta de seguridad² a los profesionales sanitarios (DHPC, por sus siglas en inglés) en relación al riesgo de pancreatitis aguda y sobre advertencias de su uso durante el embarazo.

Carbimazol y **tiamazol** son agentes antitiroideos. El carbimazol es un profármaco que se metaboliza rápidamente en el metabolito activo, el tiamazol. El tiamazol (nombre sinónimo: metimazol; notar su semejanza con metamizol, principio activo del Nolotil® para no confundir) es un agente antitiroideo que actúa bloqueando la producción de hormonas tiroideas.

El carbimazol (Neo-Tomizol®) está indicado en todos los casos en los que es necesaria una reducción de la función tiroidea:

- Hipertiroidismo.
- Preparación pre-operatoria a la tiroidectomía.
- Recidiva post tiroidectomía.
- Crisis tiorotóxicas.

El tiamazol (Tirodril®) se indica en:

- Tratamiento del hipertiroidismo.
- Tratamiento de las crisis tiorotóxicas (tormenta tiroidea).
- Preparación para la tiroidectomía en pacientes con hipertiroidismo.
- Preparación anterior y posterior a la aplicación de yodo radioactivo para el tratamiento del hipertiroidismo.
- Tratamiento profiláctico en pacientes con hipertiroidismo subclínico, adenomas autónomos o antecedentes de hipertiroidismo, en los que la exposición al yodo es indispensable (p. ej., exploración con medios de contraste que contengan yodo).

■ RIESGO DE PANCREATITIS AGUDA

Se han notificado casos de pancreatitis aguda con el uso de carbimazol/tiamazol. Si bien el mecanismo es poco conocido, la presencia de casos de pancreatitis aguda recurrente con un tiempo de inicio más corto después de la re-exposición a carbimazol/tiamazol puede sugerir un mecanismo inmunológico.

En pacientes que desarrollan pancreatitis aguda después de la exposición a carbimazol (Neo-Tomizol®) o tiamazol (Tirodril®) debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con carbimazol/tiamazol. Asimismo, no debe reiniciarse el tratamiento con carbimazol/tiamazol en estos pacientes, debiéndose cambiar a una terapia alternativa en función de la evaluación individual de la relación riesgo/beneficio.

Debe evitarse cualquier re-exposición futura a carbimazol/tiamazol en pacientes que hayan sufrido pancreatitis aguda con estos medicamentos en el pasado, ya que puede dar lugar a una reaparición de la misma, potencialmente mortal, con un tiempo de inicio más corto.

■ NUEVAS RECOMENDACIONES SOBRE ANTICONCEPCIÓN

Una nueva revisión de la información disponible, procedente de estudios epidemiológicos y casos notificados, refuerza la evidencia de que carbimazol/tiamazol puede asociarse con un mayor riesgo de malformaciones congénitas, especialmente cuando se administra en el primer trimestre del embarazo y en dosis elevadas.

Las malformaciones notificadas incluyen aplasia cutánea congénita (ausencia de una porción de piel, a menudo localizada en la cabeza), malformaciones craneofaciales (atresia coanal; dismorfia facial), defectos de la pared abdominal y del tracto gastrointestinal (exónfalos, atresia esofágica, anomalía del conducto onfalomesentérico), y defecto del tabique ventricular.

■ RECOMENDACIONES

La AEMPS ha informado de las recomendaciones para un uso seguro de carbimazol (Neo-Tomizol®) y tiamazol (Tirodril®):

- Si se produce pancreatitis aguda, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con carbimazol/tiamazol.
- Dado que el reinicio del tratamiento (re-exposición) posterior a un episodio de pancreatitis puede ocasionar una reaparición de la pancreatitis aguda, con un tiempo de aparición de la misma más corto, carbimazol/tiamazol no deben administrarse a pacientes con antecedentes de pancreatitis aguda tras la administración de estos medicamentos.
- Las mujeres con capacidad de gestación deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con carbimazol/tiamazol.
- El hipertiroidismo en mujeres embarazadas debe tratarse adecuadamente para evitar complicaciones maternas y fetales graves.
- Carbimazol/tiamazol sólo debe administrarse durante el embarazo después de una estricta evaluación individual de los beneficios y riesgos y sólo con la dosis efectiva más baja sin la administración adicional de hormonas tiroideas.
- Si se usa **carbimazol/tiamazol** durante el embarazo, se recomienda una estrecha monitorización materna, fetal y neonatal.

REFERENCIAS

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Carbimazol (Neo-tomizol®) y tiamazol (Tirodril®): riesgo de pancreatitis aguda y nuevas recomendaciones sobre anticoncepción durante el tratamiento. Nota informativa de seguridad. Refer. MUH (FV), 01/2019. 5 de febrero de 2019. Disponible en la página web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-1-2019-carbimazol-tiamazol.pdf (consultado el 14 febrero de 2019).

2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Carbimazol (Neo-Tomizol®) y tiamazol (Tirodril®) (sinónimo: metimazol); riesgo de pancreatitis aguda y nuevas recomendaciones sobre anticoncepción durante el tratamiento. Carta informativa de seguridad para los profesio-

cionales sanitarios (DHPC, por sus siglas en inglés). Febrero 2019. Disponible en la página web de la AEMPS: https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/2019-2-5-Neo-Tomizol-Tirodil-DHPC_ES.pdf (consultado el 14 febrero de 2019).

IMPORTANTE

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) o de un ciudadano, de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente o familiar (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H. A su vez se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que desde 1995 coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y participa desde 1984 en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, junto con más de 130 países.

¿QUÉ NOTIFICAR?

Se deben notificar las **sospechas de RAM**:

- con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS,
- principalmente las **RAM ‘graves’** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicamente importantes y las trasmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o **RAM ‘inesperadas’** de cualquier medicamento,
- con medicamentos de **‘seguimiento adicional’** (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼)* a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con “triángulo negro” en la web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#lista_europea
- las que sean consecuencia de **‘errores de medicación’**, que ocasionen daño en el paciente,
- las originadas por **‘interacciones’** con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc.).

¿CÓMO NOTIFICAR?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las ‘tarjetas amarillas’. Consulte en este directorio su **Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente**.

MÉTODO ELECTRÓNICO: desde el 15 de enero de 2013 se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para **ciudadanos**, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

¿DÓNDE CONSEGUIR TARJETAS AMARILLAS?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del “Catálogo de Medicamentos” y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf.

¿DÓNDE CONSULTAR LAS FICHAS TÉCNICAS Y PROSPECTOS DE LOS MEDICAMENTOS?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es> >> seleccionando >> **“CIMA: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS, Humanos”**, se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT Plus.

NOTA: la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.