



Boletín de

# Farmacovigilancia

de la Comunitat Valenciana

nº 80

Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios



**Notificación electrónica de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por los profesionales sanitarios y/o ciudadanos.**

**Notas de seguridad.**

**Edita:** Generalitat . Conselleria de Sanitat  
© de la presente edición: Generalitat, 2011

**ISSN:** 1989-581X

**Título abreviado:** Bol. farmacovigil. Comunitat Valencia.

**Diseño y Maquetación:** Ografic

**Depósito Legal:**

**Imprime :**

**Consultas:** <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/homedgf.html>

**Comentarios y sugerencias:** [terapeuticafarm-owner@runas.cap.gva.es](mailto:terapeuticafarm-owner@runas.cap.gva.es)

**Suscripciones:** <http://runas.cap.gva.es/mailman/listinfo/terapeuticafarm>

**Elabora:**

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

**Con la supervisión del Comité de Redacción del Boletín de Farmacovigilancia, constituido por:**

Clérigues Belloch, José E. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Company Lladró, M<sup>a</sup> Jesús. Centro Salud Torrent II

D'Ocón Navaza, Pilar. Facultad de Farmacia Universidad de Valencia

Franco Donat, Mercedes. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Gomar Fayos, Pepa. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

González Gregori, Rebeca. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Grau Rubio, M<sup>a</sup> Antonia. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Horga de la Parte, José Fco. Hospital General Universitario Alicante

López Briz, Eduardo. Hospital Universitari i Politècnic La Fe Valencia

Muelas Tirado, Julio. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Palop Larrea, Vicente. Hospital La Ribera. Alzira

Rubio Gomis, Elena. Consorcio Hospital General Universitario Valencia

San Martín Ciges, M<sup>a</sup> Dolores. Servicio Farmacéutico Area de Salud-Dp. de Requena

Sanz Roda, Ana. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Trillo Mata, José L. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Usó Talamantes, Ruth. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

# Notificación electrónica de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por los profesionales sanitarios y/o ciudadanos

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) pone a disposición de los profesionales sanitarios y de los ciudadanos un formulario electrónico mediante el cual pueden notificar directamente las sospechas de RAM<sup>1,2</sup>.

Se presentan **dos tipos de formularios**: uno para **ciudadanos** y otro para **profesionales sanitarios**. Si el notificador pertenece a una Comunidad Autónoma que dispone de un formulario electrónico propio, caso de la Comunidad Valenciana, la Web le redirecciona automáticamente a dicho formulario. De este modo, a través de un único punto, se puede notificar en todo el Estado español.

El formulario permite notificar daños que han sido consecuencia de **errores de medicación** garantizando la anonimidad del notificador.

El envío de las notificaciones se realiza con las debidas condiciones de seguridad.

El formulario contiene enlaces a textos explicativos para facilitar la comprensión y la interpretación de esta forma de notificación de sospechas de RAM.

Los profesionales sanitarios y ciudadanos podrán acceder a este formulario desde la página web <https://www.notificaram.es/>. Esta dirección web se incluirá de forma paulatina en las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos autorizados en España.

Desde la Comunidad Valenciana se puede acceder al mismo desde la página web de la Conselleria de Sanidad <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/homedgf.html>

Imagen 1. Portada [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

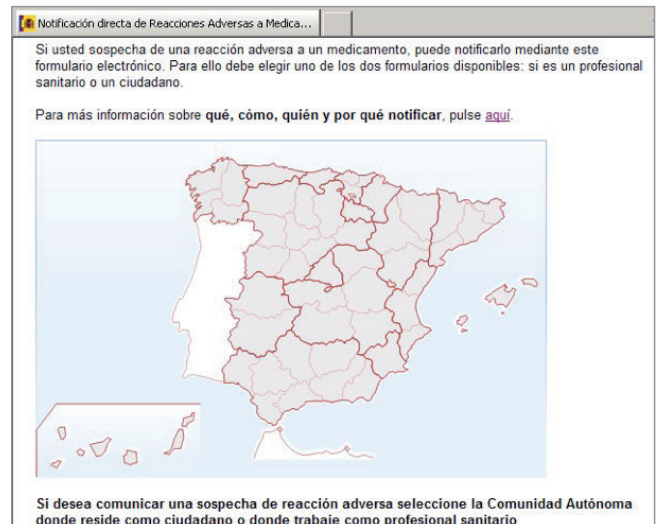
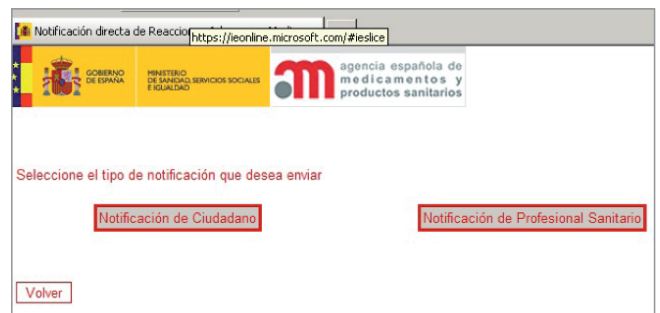


Imagen 2. Selección tipo notificador.



## Referencias

1. Nota Informativa MUH (FV), 02/2013. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_02-22013-notifica-ram.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_02-22013-notifica-ram.htm) (Fecha de consulta 21/01/2013).
2. Nota Informativa MUH (FV), 03/2013. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2013/NI-MUH\\_FV\\_03-2013-notifica-ram.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2013/NI-MUH_FV_03-2013-notifica-ram.htm) (Fecha de consulta 21/01/2013)

# Notas de seguridad

## Ondansetrón: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y nuevas recomendaciones de uso

Ondansetrón es un medicamento antiemético indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxicas, y en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios.

Las formas parenterales de ondansetrón se encuentran disponibles en España con los nombres comerciales de Zofran®, Yatrox® y diversas Especialidades Farmacéuticas Genéricas (EFG).

Existía un riesgo ya conocido de prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma y de arritmia cardíaca, incluyendo Torsade de Pointes, asociado al uso de ondansetrón que ya se recoge en la información del medicamento. Sin embargo, aún no se había establecido la magnitud exacta de dicha prolongación.

El efecto de ondansetrón sobre el intervalo QTcF del electrocardiograma ha sido recientemente evaluado en un estudio doble ciego, aleatorizado, cruzado y controlado con placebo y control positivo (moxifloxacino), realizado en 58 adultos sanos de ambos sexos. En los grupos de tratamiento se administraron 8 mg ó 32 mg de ondansetrón mediante una infusión intravenosa de 15 minutos.

En dicho estudio se determinó la máxima diferencia entre las medias observadas de QTcF respecto a placebo (ddQTcF). En los pacientes que fueron tratados con la dosis de 32 mg se observó una prolongación del intervalo QTcF que podría dar lugar a la aparición de arritmias. En este grupo de pacientes, la ddQTcF fue de 19,6 mseg (límite superior del IC del 90% 21,5 mseg).

Para la dosis de 8 mg, la ddQTcF fue menor (5,8 mseg; límite superior del IC del 90% 7,8 mseg). Por lo que se considera que la dosis de 8 mg presenta menor riesgo arritmogénico.

Por todo ello, la AEMPS desea informar a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

- No deberá administrarse una dosis única superior a 16 mg de ondansetrón por vía iv para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.
- No hay cambios en la dosis recomendada de on-

dansetrón cuando se administra por vía iv para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en adultos, cuando se administra por vía oral, o en cualquiera de las indicaciones para pacientes pediátricos.

- No se debe utilizar ondansetrón en pacientes con síndrome de QT largo congénito.
- Ondansetrón deberá administrarse con precaución en pacientes que presenten factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o arritmias cardíacas. Entre dichos factores de riesgo se incluyen: alteraciones hidroelectrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y la administración concomitante de otros fármacos que prolonguen el intervalo QT del electrocardiograma.

Las fichas técnicas de todos los medicamentos que contienen como principio activo ondansetrón están siendo actualizadas para recoger esta nueva información de seguridad.

## Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados

La seguridad cardiovascular de los anti-inflamatorios no esteroideos tradicionales (AINE-t) fue revisada en el año 2006 en la Unión Europea (ver notas informativas de la AEMPS 2006/07 y 2006/10). En dicha revisión se concluyó que el balance beneficio-riesgo de estos medicamentos se mantenía favorable, aunque su uso podía asociarse, en diversa medida, a un incremento de riesgo cardiovascular de tipo aterotrombótico.

Posteriormente a esta revisión se han publicado diversos estudios con el objetivo de esclarecer el nivel de riesgo cardiovascular de los diferentes AINE disponibles. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha finalizado recientemente la revisión de estos estudios.

### Estudios revisados y conclusiones para los AINE-t.

La información analizada en esta revisión procede de metanálisis de ensayos clínicos, de estudios observacionales y del proyecto de investigación independiente "Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs" (SOS). Los AINE-t incluidos en estos estudios son, fundamentalmente, los más utilizados: diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno.

- Para **naproxeno** los resultados son consistentes con las conclusiones establecidas en 2006. Los recientes metanálisis de ensayos clínicos muestran un menor riesgo que los AINE inhibidores se-

lectivos de la COX-2 (coxibs) y un riesgo similar al que presentan los pacientes que recibieron placebo. Aunque los resultados de un metanálisis de estudios observacionales muestran un ligero incremento de riesgo, naproxeno sería el AINE-t con el menor riesgo de problemas cardiovasculares de tipo aterotrombótico. Estos resultados se confirman en algunos estudios individuales. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que en estudios epidemiológicos, naproxeno se ha asociado con un mayor riesgo gastrointestinal que diclofenaco e ibuprofeno.

- Para **ibuprofeno** existen ciertas inconsistencias entre estudios en lo que respecta al riesgo de ictus. De forma global, los resultados de estudios observacionales muestran que ibuprofeno se asocia a un ligero incremento de riesgo cardiovascular cuando se compara con naproxeno, siendo inferior al observado para diclofenaco y los coxibs. Aunque los datos tienen ciertas limitaciones, de nuevo muestran que la administración de dosis diarias de ibuprofeno de 1200mg/día o inferiores parecen más seguras que el uso de dosis superiores.
- En relación con **diclofenaco**, los estudios recientes apuntan a un mayor riesgo cardiovascular respecto a otros AINE-t y similar al observado para los coxibs. Los metanálisis de ensayos clínicos indican un riesgo similar al obtenido para los coxibs como grupo o para el etoricoxib. Los metanálisis de estudios observacionales muestran un riesgo superior para diclofenaco respecto a celecoxib y otros AINE-t. Estos resultados también se han observado en estudios epidemiológicos individuales.

En cuanto al efecto de la dosis de diclofenaco sobre el riesgo cardiovascular, la información, aunque limitada, parece indicar que el riesgo cardiovascular se incrementa con dosis superiores a 100 mg/día. Por otra parte, se debe tener en cuenta que aunque el perfil de riesgo cardiovascular pudiera ser más desfavorable para diclofenaco con respecto a naproxeno o ibuprofeno, el incremento de riesgo observado es moderado.

### Adhesivos de fibrina: nuevas contraindicaciones y precauciones de uso en su aplicación por pulverización

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones de la revisión llevada a cabo en la Unión Europea sobre el riesgo de embolia gaseosa y la administración de adhesivos de fibrina por pulverización.

Los adhesivos de fibrina son medicamentos de administración tópica indicados en procedimientos quirúrgicos para conseguir la hemostasia o el sellado/adhesión de tejidos. Están formados por dos compuestos uno con fibrinógeno y otro con trombina, que al

combinarse forman un coágulo de fibrina. En España se encuentran disponibles bajo diferentes marcas comerciales, pudiendo administrarse algunos de ellos en forma pulverizada con equipos de aire a presión o de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) (Evicel<sup>®</sup>, Artiss<sup>®</sup>, Beriplast P<sup>®</sup>, Tissucol<sup>®</sup>).

Esta revisión se inició después de la notificación de algunos casos de embolia gaseosa asociados al uso de adhesivos de fibrina, administrados por pulverización con equipos que disponen de un regulador a presión. Estos casos parecen relacionarse con uso de presiones superiores a las recomendadas o con una administración a una distancia muy próxima a la superficie del tejido.

Revisados los datos disponibles respecto al Evicel<sup>®</sup> el balance beneficio-riesgo se mantiene favorable, la información para profesionales sanitarios y las condiciones de uso establecidas actualmente en la ficha técnica no parecen suficientes para prevenir la aparición de este efecto adverso, que siendo muy poco frecuente, puede amenazar la vida del paciente.

Revisados los datos disponibles para Artiss<sup>®</sup>, y Tissucol<sup>®</sup> se concluye que aunque el riesgo de embolia gaseosa es muy bajo, este no puede descartarse, por lo que la información de la ficha técnica y el prospecto del medicamento debe actualizarse.

Para Beriplast P<sup>®</sup> se considera que no existe riesgo de embolia gaseosa por no requerirse equipo a presión para su administración por pulverización.

El riesgo de embolia gaseosa parece mayor con equipos de aire a presión que con aquellos que utilizan CO<sub>2</sub>, ya que la mayor solubilidad del CO<sub>2</sub> en sangre reduce el riesgo de embolia gaseosa. Debe vigilarse cuidadosamente la aparición de signos y síntomas de embolia gaseosa en los pacientes

Los adhesivos de fibrina no se deben pulverizar en cirugía endoscópica. En el caso de cirugía laparoscópica, se debe asegurar que se mantiene la distancia mínima recomendada respecto a la superficie del tejido.

Las fichas técnicas de estos medicamentos deben actualizarse con recomendaciones específicas para los profesionales sanitarios respecto a la presión recomendada para la pulverización y la distancia respecto a la superficie del tejido.

El laboratorio titular de la autorización de comercialización debe asegurar que el producto se utiliza con reguladores de presión que no superen la máxima presión necesaria para la liberación del producto y que el etiquetado del medicamento incluye información sobre la presión y distancia recomendadas en la pulverización.

## Recomendaciones.

Evicel® se debe pulverizar únicamente con equipos de CO<sub>2</sub> y no con aquellos que utilizan aire a presión, ya que la mayor solubilidad del CO<sub>2</sub> en sangre reduce el riesgo de embolia gaseosa.

Artiss® y Tissucol®: Cuando se administren por pulverización, no se debe superar la presión recomendada y el medicamento no debe pulverizarse a una distancia inferior a la recomendada.

Beriplast P®: No existe riesgo de embolia gaseosa cuando el medicamento se utiliza de acuerdo con las recomendaciones de uso establecidas en la ficha técnica.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir estrictamente las recomendaciones de uso establecidas en la ficha técnica de los adhesivos de fibrina.

## Dabigatrán etexilato (Pradaxa®): contraindicación en pacientes con prótesis valvulares cardíacas

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones de la revisión llevada a cabo en la Unión Europea, sobre los datos de acontecimientos tromboembólicos y hemorrágicos observados en pacientes con prótesis valvulares mecánicas cardíacas, tratados con dabigatrán etexilato (Pradaxa®).

Dabigatrán (Pradaxa®) es un anticoagulante autorizado en abril de 2008, actualmente con las siguientes indicaciones (ver la ficha técnica de Pradaxa para una información detallada):

- Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programada en ambos casos.
- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo.

Recientemente, se han evaluado los datos de seguridad respecto a acontecimientos tromboembólicos y hemorrágicos, procedentes del ensayo clínico REALIGN y su estudio de extensión. Este ensayo clínico comparó dabigatrán etexilato y warfarina en pacientes sometidos recientemente a implantación de prótesis valvulares mecánicas cardíacas (durante su estancia en el hospital) y en pacientes en los que se implantó la prótesis valvular más de tres meses antes de entrar en el estudio. Las dosis utilizadas de dabigatrán fueron de 300 a 600 mg/día repartidos en dos tomas. Por lo

tanto, este estudio se desarrolló en pacientes y dosis diferentes a las autorizadas actualmente.

Estos datos muestran un mayor número de casos de tromboembolismo (fundamentalmente ictus y trombosis sintomática o asintomática en la prótesis valvular) y hemorrágicos en el grupo tratado con dabigatrán respecto al tratado con warfarina. En el grupo de pacientes sometidos recientemente a cirugía de prótesis valvular, los acontecimientos hemorrágicos de mayor gravedad consistieron predominantemente en derrame pericárdico hemorrágico, específicamente en pacientes que comenzaron el tratamiento con dabigatrán en los primeros días tras la implantación de la válvula cardíaca.

En consecuencia, dabigatrán se ha contraindicado en pacientes con prótesis valvulares cardíacas.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir estrictamente las indicaciones y las condiciones de uso establecidas en la ficha técnica del medicamento.

## Tredaptive® (ácido nicotínico+laropiprant) ▲ : suspensión de comercialización.

La AEMPS informó el pasado 21 de diciembre sobre el inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo de Tredaptive® después de conocerse los resultados preliminares del ensayo clínico HPS2-THRIVE, en el que se comparó la eficacia de Tredaptive® asociado a una estatina respecto al uso de una estatina sola. Estos resultados indicaban que la mencionada asociación no era más eficaz que el uso de una estatina sola en la prevención de acontecimientos cardiovasculares mayores, observándose además un aumento de la frecuencia de algunas reacciones adversas graves en el grupo tratado con Tredaptive®.

Adicionalmente, la AEMPS recomendó a los profesionales sanitarios no iniciar nuevos tratamientos y valorar bajo criterio médico la continuidad del tratamiento en los pacientes que usan Tredaptive®.

Posteriormente, la información disponible sobre los resultados de este estudio ha sido revisada por el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC)<sup>1</sup> y el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)<sup>2</sup>, comités científicos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

## Conclusiones:

- Los resultados preliminares del estudio HPS2-THRIVE indican que el uso de Tredaptive® junto con una estatina, no aporta beneficio adicional en la prevención de acontecimientos cardiovasculares mayores respecto al uso de una estatina sola.

- No se han identificado subgrupos de pacientes en los que el uso de esta terapia combinada pudiese aportar algún beneficio adicional.
- En este estudio se ha observado una frecuencia mayor de reacciones adversas graves (hemorragias, debilidad muscular, infecciones, diabetes mellitus) en el grupo tratado con Tredaptive® respecto al tratado solo con estatina.
- Con estos resultados, se considera que actualmente el balance beneficio-riesgo de Tredaptive® es desfavorable.
- Tomando como base estas conclusiones, estos comités han recomendado la suspensión de comercialización de Tredaptive®. La formalización de dicha recomendación se llevará a cabo mediante la correspondiente decisión de la Comisión Europea.

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

- El próximo 26 de enero, Tredaptive® ya no estará disponible y no se podrá prescribir ni dispensar.
- En los pacientes que actualmente utilizan Tredaptive® se debe suspender el tratamiento con el mismo, valorándose en su caso otras opciones terapéuticas. Para ello, los pacientes deberán concertar una consulta con su médico.
- Las existencias disponibles de Tredaptive® en oficinas de farmacia y almacenes de distribución, se devolverán al laboratorio por los canales habituales a partir del día 26 de enero.

El texto íntegro de las alertas de seguridad de medicamentos emitidas por la AEMPS está disponible en la página web: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm>

**Reacciones adversas que deben ser notificadas:**

**Todas las reacciones a medicamentos nuevos** introducidos hace menos de cinco años en el mercado, identificados por el triángulo amarillo (▲).

**Para el resto de medicamentos:** *Reacciones graves*, (que ocasionen la muerte o pongan en peligro la vida, exijan hospitalización o prolongación, ocasionen discapacidad o invalidez significativa, constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento) y las que se consideren importantes desde el punto de vista médico y *Reacciones no descritas* en la ficha técnica del medicamento.

## Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana Servicio de Ordenación, Control y Vigilancia de Productos Farmacéuticos

**Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios**

C/ Micer Mascó 31-33, 46010 Valencia

Teléfonos: 96.386.80.65 / 96.386.99.78 / 96.386.71.80

FAX: 963868013

Correo electrónico: [farma\\_vig@gva.es](mailto:farma_vig@gva.es)

Notificación electrónica: <http://www.san.gva.es/val/prof/dgf/homedgf.html>

