



INFORMACIÓN SOBRE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

A continuación se resume nueva información de seguridad sobre medicamentos procedentes de distintas fuentes, notas informativas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), cartas a los profesionales sanitarios, informes de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), etc. Para consultar los textos completos puede hacerlo a través de nuestra página web www.murciasalud.es/ciems.

EVALUACIÓN DEL PERFIL DE SEGURIDAD Y RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO.

Seguridad cardiovascular de los Antiinflamatorios no esteroideos tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados. (Nota Informativa 15/2012)

La seguridad cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales (AINE-t) fue revisada en la Unión Europea en el año 2006^{1,2}, concluyéndose que el balance beneficio-riesgo de estos medicamentos era favorable. Desde entonces se han publicado diversos estudios⁵⁻¹⁰ para tratar de esclarecer el nivel de riesgo cardiovascular, los AINE-t incluidos en estos estudios son, fundamentalmente: diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno.

La evidencia científica procedente de los estudios recientes confirma las conclusiones establecidas en 2006 que indicaban un ligero incremento de riesgo cardiovascular de tipo aterotrombótico para AINE-t, en particular cuando se utilizan a dosis elevadas durante periodos de tiempo prolongados^(3,4).

- Para ibuprofeno y naproxeno, los últimos datos son acordes con la información de sus fichas técnicas.
- Para diclofenaco, se ha considerado que el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC: *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) debe evaluar toda la información disponible sobre diclofenaco, procedente de datos publicados y no publicados, con objeto de valorar si son necesarias medidas reguladoras o de prevención de riesgos adicionales a las establecidas actualmente.

La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios las recomendaciones actuales en relación con el riesgo cardiovascular de los AINE-t⁽²⁾:

- El balance beneficio/riesgo de los AINE continúa siendo positivo, siempre y cuando se utilicen en las condiciones de uso autorizadas.
- Los AINE se deben utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo 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, y en función de los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.

Referencias:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2006/07, 27/09/ 2006.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2006/10, 26/10/ 2006.
3. European Medicines Agency. European Medicines Agency review concludes positive benefit-risk balance for non-selective NSAIDs. Press release 23/10/2006.
4. European Medicines Agency. European Medicines Agency finalises review of recent published data on cardiovascular safety of NSAIDs. Press release 19/10/2012.
5. Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Jul;16(7):762-72.
6. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Juni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011 Jan 11; 342:c7086.
7. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scottil L, Stukernboom M and Perez-Gutthann S. Stroke Risk and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. A Systematic Review of Observational Studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Dec;20(12):1225-36.
8. McGettigan P, Henry D Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006 Oct 4; 296(13):1633-44.
9. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011 Sep; 8(9):e1001098.
10. Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs project: <http://www.sos-nsaids-project.org/>

Adhesivos de fibrina: nuevas contraindicaciones y precauciones de uso en su aplicación por pulverización. (Nota informativa 16/2012)

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 (Evicel®, Artiss®, Beriplast P®, Tissucol®), pudiendo administrarse algunos de ellos en forma pulverizada con equipos de aire a presión o de dióxido de carbono (CO₂).

Tras 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, la Unión Europea ha llevado a cabo una revisión. 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.

Tras revisar los datos disponibles se concluyó que, aunque el balance beneficio-riesgo se mantiene favorable, este efecto adverso, muy poco frecuente, puede amenazar la vida del paciente y por tanto se recomienda:

- Pulverizar únicamente con equipos de CO₂ y no con aquellos que utilizan aire a presión, ya que la mayor solubilidad del CO₂ en sangre reduce el riesgo de embolia gaseosa.
- 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.
- Actualizar las fichas técnicas 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.

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

Dabigatrán etexilato: contraindicación en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. (Nota Informativa 17/2012)

Dabigatrán,  Pradaxa®, es un anticoagulante indicado para la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos, y para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo.

Se han evaluado los datos de seguridad respecto a acontecimientos tromboembólicos y hemorrágicos del ensayo clínico RE-ALIGN y su estudio de extensión, donde se comparaba dabigatrán etexilato y warfarina en pacientes sometidos recien-

temente a implantación de prótesis valvulares mecánicas cardíacas 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 (pacientes y dosis diferentes a las autorizadas actualmente).

Los datos mostraron 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. En el grupo de pacientes sometidos recientemente a cirugía de prótesis valvular, los acontecimientos hemorrágicos de mayor gravedad consistieron predominantemente en derrame pericárdico hemorrágico, especialmente 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.

Tredaptive® (ácido nicotínico + laropripant): suspensión de comercialización. (Notas Informativas 18/2012 y 05/2013)

 Tredaptive® (ác. nicotínico + laropripant) es un hipolipemiante indicado para el tratamiento de la dislipidemia, especialmente en pacientes adultos con dislipidemia combinada mixta (caracterizada por unas concentraciones elevadas de colesterol LDL y de triglicéridos y por unas concentraciones bajas de colesterol HDL) y adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar o no familiar). Tras conocerse los resultados preliminares del ensayo clínico HPS2-THRIVE se ha llevado a cabo una revisión del balance beneficio-riesgo de Tredaptive®. Este estudio comparó la eficacia de Tredaptive® en asociación a una estatina frente al tratamiento únicamente con una estatina en la reducción de acontecimientos cardiovasculares.

Los resultados preliminares de este estudio 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®.

Finalmente el PRAC y el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA han concluido que:

- Los resultados preliminares del estudio 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®.

- Con estos resultados, se considera que actualmente el **balance beneficio-riesgo para este medicamento es desfavorable**.

Estos Comités han recomendado la suspensión de comercialización de Tredaptive®, en consecuencia la AEMPS ha informado a los profesionales sanitarios que a partir del 26 de enero de 2013 Tredaptive® ya no está disponible y no se podrá prescribir ni dispensar, debiendo suspender los tratamientos de los pacientes que actualmente tomen Tredaptive®, valorándose en cada caso otras opciones terapéuticas. Para facilitar la detección de estos pacientes el Centro de Farmacovigilancia ha enviado, a través de OMI, a los médicos con prescripciones activas la relación de pacientes afectados por esta nota, a parte de incorporar un Flash sanitario en las Historias de los mismos.

INFORMACIÓN DE RIESGOS.

Agomelatina y riesgo de hepatotoxicidad.

Agomelatina (▲ Valdoxan®/▲ Thymanax®), autorizada para el tratamiento de pacientes adultos con trastornos de depresión mayor, presenta riesgo de aumento de los niveles de transaminasas, dicho riesgo se conoce desde la autorización del medicamento.

Tras una revisión reciente se ha añadido a las recomendaciones ya establecidas, el control de la función hepática cuando se incremente la dosis de agomelatina.

Las recomendaciones actuales sobre el control de la función hepática son las siguientes:

- Realizar pruebas de función hepática:
 - ◊ Al inicio del tratamiento.
 - ◊ Periódicamente a las 3, 6 (final de la fase aguda), 12 y 24 semanas (final de la fase de mantenimiento).
 - ◊ **Cuando se aumente la dosis de agomelatina, con la misma periodicidad que al inicio del tratamiento.**
 - ◊ Cuando esté clínicamente indicado.
- A cualquier paciente que presente un aumento de transaminasas séricas se le deben repetir las pruebas de función hepática en las siguientes 48 horas.
- Interrumpir el tratamiento si el aumento de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior del rango normal, o si los pacientes presentan síntomas o signos sugestivos de un posible daño hepático.
- Se debe tener precaución al prescribir agomelatina a pacientes con niveles elevados de transaminasas antes del tratamiento o que presenten factores de riesgo de daño hepático, como por ejemplo: obesidad/sobrepeso/esteatosis hepática no alcohólica; consumo considerable de alcohol o uso concomitante de otros medicamentos asociados también con riesgo de daño hepático; diabetes.

Febuxostat (Adenuric®): riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, y reacciones anafilácticas agudas/shock.

- Febuxostat (▲ Adenuric®) es un preparado antigotoso que inhibe la producción de ácido úrico, indicado para el tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato en el paciente adulto.

Las conclusiones de una revisión de los datos de seguridad postcomercialización que se ha realizado sobre este medicamento indican lo siguiente:

- Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, y reacciones anafilácticas agudas/shock. En la mayoría de los casos estas reacciones ocurrieron durante el primer mes de tratamiento.
- Algunos de los pacientes que presentaron estas reacciones adversas tenían historia previa de hipersensibilidad a allopurinol y/o presencia de enfermedad renal.
- Los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas que definen la hipersensibilidad severa.
- El tratamiento se debe interrumpir de forma inmediata si aparecen signos o síntomas de hipersensibilidad grave, puesto que la retirada temprana del tratamiento se asocia a un mejor pronóstico.
- Si el paciente ha sufrido reacciones de hipersensibilidad, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y/o reacciones anafilácticas agudas/shock, tras el uso de febuxostat (Adenuric®), este tratamiento no debe ser administrado de nuevo bajo ningún concepto.

Tacrolimus tópico (Protopic® pomada 0,03% y 0,1%): prevención de riesgos en dermatitis atópica.

Con objeto de prevenir los riesgos asociados al uso de tacrolimus tópico se recuerda lo siguiente:

- Protopic® debe utilizarse en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave, que no responden adecuadamente o no toleran las terapias convencionales, como los corticosteroides tópicos.
- No se debe prescribir Protopic a pacientes menores de 2 años de edad.
- El uso de Protopic® en niños de 2 a 16 años de edad está restringido únicamente a la formulación de menor concentración, es decir, Protopic® 0,03 % pomada.
- Protopic® pomada no debe aplicarse en lesiones consideradas potencialmente malignas o premalignas.

Lamotrigina: la evidencia disponible actualmente descarta el riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia con lamotrigina.

Tras la publicación de los resultados de dos estudios^{1,2} que sugería un incremento del riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP) en mujeres epilépticas tratadas con lamotrigina, la Unión Europea ha llevado a cabo una revisión de la información disponible sobre esta asociación, teniendo en cuenta, además de estos dos estudios, otra información disponible en la bibliografía biomédica³⁻⁷, así como la procedente de ensayos clínicos con lamotrigina y la de estudios in Vitro suministrada por el titular de la autorización de comercialización.

SUDEP hace referencia a la muerte súbita de una persona con epilepsia, que generalmente se presenta durante o inmediatamente después de una crisis tónico-clónica. La frecuencia de SUDEP depende de la gravedad de la epilepsia, pero

en términos generales se considera que es 20 veces más frecuente que la muerte súbita en la población general.

La conclusión de esta revisión ha sido que la evidencia disponible no confirma la señal de un incremento de riesgo de SUDEP asociado a lamotrigina y que en este momento no es necesario adoptar medidas reguladoras sobre el uso de este medicamento.

Referencias:

1. Aurlen D, Larsen J, Tauboll E, Gjerstad L. Increased incidence of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) with lamotrigine in Rogaland County, Norway [abstract]. 2010; 64th Meeting of the American Epilepsy Society.
2. Aurlen D, Tauboll E, Gjerstad L. Lamotrigine in idiopathic epilepsy: increased risk of cardiac death? *Acta Neurol Scand.* 2007; 115:199-203.
3. Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet.* 2011; 378: 2028-2038.
4. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2012; 53: 227-233.
5. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 961-968.
6. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, Beghi E, Brodie MJ, Hauser A; ILAE Commission on Epidemiology (Subcommission on Mortality). Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia.* 2011; 52: 1150-1159.

Suscripción al boletín en formato electrónico: los boletines de farmacovigilancia solo se editarán en formato electrónico, si desea suscribirse a la lista de distribución envíe un e-mail a ciemps@listas.carm.es facilitando su nombre y apellidos y la dirección de correo donde desea recibirlo. Todos los boletines están disponibles en www.murciasalud.es/ciemps.

REACCIONES QUE DEBEN SER NOTIFICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA.

Todas las reacciones adversas a medicamentos de las que tenga conocimiento durante la práctica habitual y en especial:

- **Reacciones adversas inesperadas** cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en su ficha técnica.
- **Reacciones adversas graves**, es decir, que ocasionen la muerte o ponen en peligro la vida, exijan la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionen su discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación se tratarán también como graves aquellas que se consideren importantes desde el punto de vista médico.
- **Reacciones adversas a medicamentos nuevos** introducidos hace menos de cinco años en el mercado, **identificados por el triángulo amarillo.**
- **Reacciones adversas a medicamentos autorizados utilizados en condiciones diferentes a las autorizadas.**
- **Reacciones adversas a medicamentos no comercializados en España pero que se haya autorizado su importación.**

Se recuerda el deber de notificar con celeridad al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, incluidas aquellas derivadas de errores de medicación, mediante el formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas (tarjeta amarilla), según el art. 53 de la ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, y el art. 7 del RD 1344/2007 por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

Para cualquier duda puede dirigirse a: CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).

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

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M^a José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas.
ISSN: 1135-2647 - D.L.: MU-1834-1993

