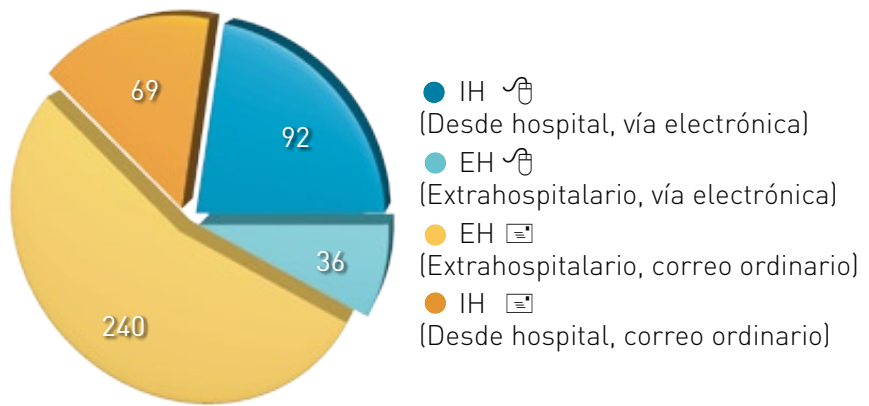


por enfermeros y resto de especialidades médicas han llegado por esta vía. Desconocemos si esto es debido a preferencias relacionadas con la actividad asistencial o si es debido a una diferente difusión de este nuevo servicio dependiendo del ámbito asistencial.

Desde el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid animamos a todos los profesionales sanitarios a probar esta nueva herramienta, porque creemos que es el sistema más seguro, cómodo y fiable de transmitir las sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Figura 2.

Distribución de las notificaciones enviadas por profesionales sanitarios según ámbito (intra o extrahospitalario) y medio de notificación (electrónico/correo ordinario)



3

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Ranelato de Estroncio (Protelos®, Osseor®): riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad (16 de noviembre de 2007)

3.1.

Alerta: Reacciones de hipersensibilidad graves (síndrome DRESS) asociadas al uso de ranelato de estroncio (Protelos®, Osseor®), que han motivado la actualización urgente de la información de la ficha técnica y el prospecto de estos medicamentos.

Ranelato de estroncio se encuentra autorizado en la Unión Europea (UE) desde septiembre de 2004 para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusia.

Desde su comercialización se han notificado en la UE 16 casos, dos de ellos mortales, de un cuadro clínico infrecuente pero grave conocido como DRESS (del inglés *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), consistente en erupción cutánea, fiebre, y afectación de diversos órganos, como el riñón y el hígado. Este cuadro se ha descrito también asociado al uso de otros medicamentos como anticonvulsivos,

alopurinol, minociclina, abacavir y sulfasalazina. En la mayoría de los casos notificados con ranelato de estroncio los síntomas aparecieron entre 3 y 6 semanas después de iniciar el tratamiento. Uno de los 16 casos procede de España, donde fue notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia con recuperación del paciente.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DEL COMITÉ DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO (CHMP)

Actualización urgente de la ficha técnica y el prospecto de Protelos® y Osseor® con la siguiente información:

- Se debe incluir una advertencia sobre el riesgo de síndromes de hipersensibilidad graves incluyendo DRESS, habiéndose notificado algunos casos

mortales. La recuperación del paciente puede ser lenta y se han notificado casos de recurrencia después de suspender el tratamiento con corticoides.

- Se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el tratamiento en el caso de que aparezca una erupción cutánea y se consulte inmediatamente al médico.
- Los pacientes que han suspendido el tratamiento por una reacción de hipersensibilidad no deben reiniciar el mismo.

Se pueden consultar la nota de prensa y el documento de preguntas y repuestas en la página web de la EMEA (<http://www.emea.europa.eu>).

Nota completa en <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/protelos-nov07.htm>

Suspensión cautelar de la comercialización de Trasylot® (aprotinina) (5/11/2007)

3.2.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha acordado, como medida de precaución, suspender la comercialización del medicamento Trasylot®, que contiene aprotinina para administración parenteral.

Tal como se informaba el pasado 25 de octubre, además de los resultados de recientes estudios publicados, que han

puesto en duda el balance beneficio-riesgo de este medicamento, se ha producido la interrupción del ensayo clínico BART, que se estaba realizando en Canadá, al encontrarse un incremento de riesgo de mortalidad en el brazo de aprotinina.

A la luz de la información sobre la interrupción del ensayo clínico BART, la

Agencia de Medicamentos de Alemania (BfArM) ha decidido la suspensión cautelar de la autorización de comercialización del medicamento. Además, la decisión de Alemania implica que se va a llevar a cabo una revisión formal del balance beneficio-riesgo a nivel europeo, con una decisión final vinculante para los estados miembros de la Unión Europea.

El ensayo clínico BART, promovido por el Ministerio de Salud de Canadá, estaba siendo llevado a cabo en casi 3.000 pacientes, con el objetivo de demostrar una posible ventaja de aprotinina respecto a la reducción de sangrado clínicamente relevante, sobre otros medicamentos en la misma indicación, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca extracorpórea. Los resultados del análisis intermedio realizado por el comité de seguridad del estudio (DSMB) han mostrado un incremento del 50% de la mortalidad a 30 días en el grupo de pacientes tratados con aprotinina, en comparación con los grupos tratados con ácido tranexámico o ácido aminocaproico (Riesgo relativo, RR=1,5; p=0,06), una diferencia cercana a los límites de significación estadística convencionales. Además, una tendencia de una mayor mortalidad global en el grupo con aprotinina ha estado presente durante todo el desarrollo del ensayo clínico. En el estudio, la aprotinina muestra, por otra parte, un menor riesgo de sangrado post-operatorio grave que los comparadores, aunque este resultado no compensa el mayor riesgo de mortalidad global encontrado.

La suspensión de la comercialización de Trasylol® (aprotinina), será efectiva a partir del próximo 19 de noviembre de 2007

Trasylol® es un medicamento de Uso Hospitalario, por tanto, los Servicios de Farmacia de los Centros Sanitarios deben llevar a cabo las actuaciones oportunas para la consecución efectiva de esta medida. A partir del 19 de noviembre los Servicios de Farmacia Hospitalaria deberán devolver al titular de la autorización de comercialización los envases de Trasylol® no utilizados y solo se podrá administrar este medicamento siguiendo el procedimiento de uso compasivo establecido en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

La suspensión será de aplicación hasta la decisión que deba adoptar la Comisión Europea según el dictamen del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos.

RESUMEN DE LA NOTA INFORMATIVA DE 25/10/2007

La aprotinina es un agente antifibrinolítico, inhibidor de la serina-proteasa, que

se utiliza en el ámbito de la cirugía extracorpórea de derivación aorto-coronaria con la finalidad de reducir las pérdidas perioperatorias de sangre. Se encuentra autorizado en España desde el año 1995.

a) Riesgos cardiovasculares y renales

En 2006 se dieron a conocer los resultados de dos estudios que asocian a la aprotinina con riesgos de alteraciones renales (Mangano et al¹, Karkouti et al²), y cardiovasculares (Mangano et al¹). Se trata de estudios epidemiológicos en los que se examinaron los acontecimientos adversos asociados al uso de aprotinina en comparación con otros antifibrinolíticos (ácido aminocaproico, ácido tranexámico, también comercializados en España) en pacientes sometidos a cirugía extracorpórea coronaria.

El estudio de Mangano et al, evaluó prospectivamente 4.374 pacientes de 69 hospitales de Estados Unidos, Europa y Asia. El uso de aprotinina, en comparación con el no uso de antifibrinolíticos, se asoció con un incremento de riesgo de insuficiencia renal, en particular en los pacientes con cirugía compleja (odds ratio (OR): 2,59; IC95%: 1,36-4,95); y de un incremento de riesgo de infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca (OR: 1,42; IC95%: 1,09-1,86). Este incremento no se observó con ácido aminocaproico ni con ácido tranexámico. Los mismos autores han publicado posteriormente el seguimiento a 5 años de los pacientes de este estudio, observándose también un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con aprotinina³.

El estudio de Karkouti et al² es un estudio de cohorte retrospectivo, realizado en un hospital canadiense, que muestra un mayor riesgo de disfunción renal con aprotinina en comparación con ácido tranexámico.

Los resultados de ensayos clínicos confirman la existencia de un mayor riesgo comparado con placebo de disfunción renal en los pacientes tratados con aprotinina. Así, en un metaanálisis de ensayos clínicos⁴ se estimó un RR de 1,47 (IC95% 1,12-1,94). Sin embargo, este mismo metaanálisis no ha confirmado una asociación con insuficiencia renal grave ni con eventos cardiovasculares graves.

En este sentido, se ha argumentado que el mayor riesgo de problemas renales y cardiovasculares graves obtenidos en estudios epidemiológicos de naturaleza observacional, podría deberse a un sesgo de confusión por indicación. Es decir, que los pacientes precisamente con mayor riesgo basal de complicaciones renales o cardiovasculares fueran tratados con aprotinina en estos estudios y que, además, los métodos estadísticos de ajuste multivariante utilizados para tener en cuenta esta circunstancia, no hayan conseguido eliminar por completo el referido sesgo. Con los datos disponibles, sin embargo, no es posible conocer en qué medida este sesgo potencial explica el incremento de riesgo observado.

Nuevos estudios en marcha:

En relación con este problema de seguridad, están pendientes de conocerse los resultados finales de varios estudios.

Por un lado, se ha realizado un nuevo estudio en Estados Unidos, ya finalizado, encargado por el laboratorio titular de la autorización de comercialización⁵. Se trata de un estudio observacional de base hospitalaria cuyos resultados preliminares muestran un incremento de riesgo de insuficiencia renal, así como un incremento en la mortalidad global, en el grupo de pacientes tratados con aprotinina con respecto a los pacientes tratados con otros antifibrinolíticos o con respecto a pacientes no tratados.

Por otro lado, se está realizando un ensayo clínico multicéntrico en Canadá coordinado por un grupo de investigadores de la Universidad de Ottawa⁶. Prevé la inclusión de 2.970 pacientes sometidos a cirugía cardíaca extracorpórea en el que los pacientes son asignados para recibir aleatoriamente aprotinina, ácido aminocaproico, o ácido tranexámico. La AEMPS ha tenido conocimiento de la interrupción de la inclusión de pacientes en este ensayo clínico al encontrarse un incremento de riesgo de mortalidad en el brazo de aprotinina (RR: 1,5) con una significación estadística (p=0,06) cercana a los límites de significación convencionales. Los resultados finales no se conocerán hasta pasadas unas semanas, de lo cual se informará oportunamente.

b) Riesgo de reacciones anafilácticas graves

La aprotinina es un polipéptido natural que se obtiene de pulmón bovino. La posibilidad de aparición de reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia es un riesgo reconocido de este medicamento, con una incidencia que, en caso de administración repetida, puede llegar a ser del 5%. En este sentido, se ha venido administrando una dosis de prueba de aprotinina, previa a la intervención quirúrgica, con el fin de identificar a los pacientes a riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, de acuerdo con los datos aportados por los sistemas de notificación espontánea en todo el mundo, incluyendo los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia, se ha constatado que, en relación con la aparición de reacciones de hipersensibilidad graves:

- Continúan notificándose casos con desenlace mortal por reacciones de hipersensibilidad con aprotinina.
- Una proporción de los casos graves lo fueron tras la administración de la propia dosis de prueba, incluyendo casos mortales. En otros casos la reacción ocurrió después de la administración satisfactoria de la dosis de prueba.
- La mayor parte de los pacientes habían sido expuestos a aprotinina en los meses anteriores. Aunque la mayoría de los casos de anafilaxia ocurren en la reexposición en los primeros 12 meses, se han observado casos transcurrido más de un año, y hay comunicados casos incluso en pacientes que recibían por primera vez el medicamento. Las dos notas se pueden consultar en <http://www.agedmed.es>

BIBLIOGRAFIA

1. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-65.
2. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in hightransfusion-risk cardiac surgery. *Transfusión* 2006;46:327-38.
3. Mangano DT et al. Mortality Associated With Aprotinin During 5 Years Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA*. 2007;297:471-479.
4. Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation* 2007 Jun 5;115(22):2801-13.
5. FDA Public Health Advisory. Aprotinin Injection (marketed as Trasylol). September 29, 2006 (<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/aprotinin20060929.htm>).
6. Blood conservation using antifibrinolytics: A randomized trial in a cardiac surgery population - the BART study - ISRCTN:15166455 (<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN15166455>).

Pioglitazona y Rosiglitazona: conclusiones de la evaluación del balance beneficio-riesgo en Europa (19 de octubre de 2007)**3.3.**

Continuación de las notas informativas 2007/5 y 2007/8 en las que La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informaba de datos sobre el riesgo de fracturas asociado a rosiglitazona y pioglitazona y de la información recientemente publicada sobre el riesgo cardiovascular de rosiglitazona.

Conclusiones de la evaluación del balance beneficio-riesgo llevada a cabo por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

- Después de la evaluación de todos los datos disponibles, el CHMP considera que los beneficios, tanto de pioglitazona como de rosiglitazona, en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, continúan

superando sus potenciales riesgos, manteniendo un balance beneficio-riesgo favorable en sus condiciones de uso autorizadas.

- No obstante, en pacientes con cardiopatía isquémica, la rosiglitazona sólo debería utilizarse después de una cuidadosa evaluación del riesgo individual de cada paciente. El CHMP ha recomendado incorporar esta advertencia a la información contenida en la ficha técnica de rosiglitazona (Avandia®).
- El uso combinado de rosiglitazona e insulina, sólo debería de llevarse a cabo en casos excepcionales y bajo una estrecha supervisión médica. Esta combinación aumenta el riesgo de retención de líquidos y de insuficiencia cardíaca.

La EMA está procediendo a la introducción de estos cambios en la información de la ficha técnica de los medicamentos que contienen rosiglitazona (Avandia®, Avandamet® y Avaglim®). No se considera necesario introducir cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen pioglitazona (Actos®, Competact®).

La AEMPS considera necesario recordar a los profesionales sanitarios que sigan estrictamente las condiciones de uso autorizadas en las fichas técnicas de los medicamentos con pioglitazona o rosiglitazona.

Se pueden consultar la nota de prensa y el documento de preguntas y repuestas en la página web de la EMA (www.emea.europa.eu).

Piroxicam: información actualizada sobre las condiciones de uso como medicamento de diagnóstico hospitalario (29 de Agosto de 2007)**3.4.**

Como continuación de la Nota Informativa de 26 de junio de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) se informa de las nuevas condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos de administración sistémica que contienen piroxicam (ver

nota informativa de la AEMPS 2007/10), que serán de aplicación a partir del 1 de septiembre de 2007.

- Las **indicaciones autorizadas** en España para los medicamentos de administración sistémica que contienen piroxicam serán las siguientes:

- **Alivio sintomático de artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante.**

- Debido a su perfil de seguridad piroxicam no es una opción de primera línea en la indicación de un antiinflamatorio no esteroideo, debiéndose

basar su prescripción en una evaluación del riesgo global en cada paciente individual.

• Administración y dosificación:

- La dosis inicial recomendada es de 20 mg, administrados en una dosis única diaria. La mayoría de los pacientes se mantienen con 20 mg al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis de mantenimiento de 10 mg al día. **La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día.**
- Debido a que piroxicam se ha asociado a un incremento del riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales, **se debe considerar cuidadosamente la necesidad de su posible**

combinación con agentes gastroprotectores (por ejemplo misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), especialmente en pacientes de edad avanzada.

- Se han actualizado las **contraindicaciones**, así como las **advertencias y precauciones** de uso para estos medicamentos (ver documento adjuntado como anexo a esta nota informativa en la web de la AEMPS: "Condiciones de autorización de los medicamentos con piroxicam de administración sistémica").
- **Condiciones de prescripción:**
 - **El tratamiento con piroxicam debe iniciarse por un médico con experiencia en la evaluación diagnóstica de**

las enfermedades reumáticas inflamatorias y degenerativas.

- Los medicamentos que contienen piroxicam tendrán en España la categoría de DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO, lo cual implicará que **sólo podrá ser prescrito por especialistas en reumatología, medicina interna, geriatría o medicina física y rehabilitación y que estará sometido al correspondiente visado de inspección en el ámbito del Sistema Nacional de Salud.**

Se pueden consultar las condiciones de autorización de los medicamentos con piroxicam de administración sistémica en: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI_2007-12ANEXO.doc

Toxina botulínica: (Botox®, Dysport®, Neurobloc®, Vistabel®): riesgo de efectos adversos graves por diseminación de la toxina (6 de julio de 2007)

3.5.

Alerta de seguridad: Casos graves de debilidad muscular, disfagia o neumonía por aspiración supuestamente relacionados con la diseminación de la toxina botulínica tras el uso de medicamentos que la contienen. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

La toxina botulínica es una neurotoxina, elaborada por la bacteria *Clostridium botulinum*, que actúa impidiendo la liberación de acetilcolina en las uniones neuromusculares o en otras uniones colinérgicas y produce una denervación parcial reversible de los músculos donde se inyecta o de las glándulas ecrinas.

Existen cuatro medicamentos autorizados en España con toxina botulínica, Botox®, Dysport®, NeuroBloc® y Vistabel®.

NeuroBloc® sólo está indicado para el tratamiento de la distonía cervical (torticolis). Vistabel® sólo está indicado para uso en estética (para el tratamiento de las arrugas del entrecejo). Botox® y Dysport® están indicados en adultos para el tratamiento de blefarospasmo, espasmo hemifacial, tortícolis espasmódica, en pacientes que han sufrido un accidente vascular cerebral (ictus) para la espasticidad del brazo y de la pierna (Dysport®) o de la muñeca y de la mano (Botox®) y para el tratamiento de la espasticidad en niños con parálisis cerebral. Botox® además está autorizado

para ser utilizado en el tratamiento de la hiperhidrosis primaria severa y persistente de la axila.

Hasta el momento en el Sistema Español de Farmacovigilancia se han recibido 12 notificaciones de casos graves relacionados con medicamentos que contienen toxina botulínica. Ocho de estos pacientes tuvieron uno o varios de los siguientes síntomas relacionados con la diseminación de la toxina: disfagia (5), debilidad muscular (6) y neumonía (2). Del total de casos graves seis ocurrieron en niños menores de 13 años, uno de ellos tuvo un desenlace mortal.

Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes o con dificultades para deglutir presentan un mayor riesgo de sufrir estas reacciones adversas, por lo que en estos pacientes sólo debería administrarse toxina botulínica después de una cuidadosa valoración del balance beneficio/riesgo en cada caso individual, prestando especial atención a la vigilancia de estos pacientes tras la administración. Se extremarán las precauciones en pacientes con antecedentes de disfagia o aspiración. En caso de utilizarse para la indicación estética (Vistabel®) no se recomienda su administración en pacientes con estos antecedentes.

De forma coordinada con otras Agencias Reguladoras y tomando como base la revisión del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos la AEMPS recomienda:

- **Los medicamentos a base de toxina botulínica sólo deben ser administrados por médicos con la experiencia suficiente, incluyendo el uso del equipo necesario.**
- **Debe informarse a los pacientes o a sus cuidadores sobre el riesgo de diseminación de la toxina y advertirles que soliciten asistencia médica de inmediato si aparecen trastornos respiratorios, del habla o de la deglución.**
- **Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables entre los distintos medicamentos.**
- **Deben seguirse las técnicas de administración recomendadas y las instrucciones posológicas específicas de cada medicamento e indicación (incluida la recomendación de usar la dosis mínima eficaz y la de ajustarla teniendo en cuenta las necesidades individuales).**

Se puede obtener información más detallada en las fichas técnicas actualizadas de: Botox®, Dysport®, NeuroBloc® y Vistabel®, así como la nota informativa completa en www.agemed.es.

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado.**
- **Para todos los medicamentos:**
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa y hospitalización o prolongación de ésta.
 - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

BOLETÍN INFORMATIVO
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

Dirigir la correspondencia a

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Sub. Gral. de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios.
Dirección General de Farmacia y P.S.

P.º Recoletos, 14 - 2ª Planta - 28001 MADRID - Tfno. 91 426 92 31/17 - Fax 91 426 92 18
Correo Electrónico: cfv.cm@salud.madrid.org
<https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva. Carmen Ibáñez Ruiz

Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7813 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)
Dep. Legal: M-17811-1993



Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios
CONSEJERÍA DE SANIDAD

Comunidad de Madrid



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Agencia Española de
Medicamentos y
Productos sanitarios