



## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### BOLETÍN INFORMATIVO

DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Volumen 14 / N°3/ diciembre 2007

#### ÍNDICE

1. **Novedades en Farmacovigilancia**
2. **Notificación electrónica de sospechas de RAM**
3. **Noticias sobre seguridad de medicamentos**
  - 3.1. Ranelato de Estroncio (Protelos®, Osseor®): riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad (16 de noviembre de 2007)
  - 3.2. Suspensión cautelar de la comercialización de Trasylol® (aprotinina) (5/11/2007)
  - 3.3. Pioglitazona y Rosiglitazona: conclusiones de la evaluación del balance beneficio-riesgo en Europa (19 de octubre de 2007)
  - 3.4. Piroxicam: información actualizada sobre las condiciones de uso como medicamento de diagnóstico hospitalario (29 de Agosto de 2007)
  - 3.5. Toxina botulínica: (Botox®, Dysport®, Neurobloc®, Vistabel®): riesgo de efectos adversos graves por diseminación de la toxina (6 de julio de 2007)

### Novedades en Farmacovigilancia

# 1

Se acaba de publicar el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que **se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano**, que desarrolla el capítulo VI del título II de la Ley 29/2006, de garantías y uso racional de medicamentos, en el que se recogen las **garantías de seguimiento de la relación beneficio/riesgo del uso de los medicamentos**.

Este artículo del Boletín RAM revisa algunas de las novedades que presenta este Real Decreto, respecto al que deroga, en especial las que afectan a los profesionales sanitarios. El Real Decreto modifica aspectos como su participación en el Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos, la adopción/aplicación de las medidas de prevención de riesgo en su labor diaria asistencial y en la información que reciben y la que deben transmitir a sus pacientes sobre la seguridad de los medicamentos, encaminada a prevenir o minimizar los riesgos derivados de su uso.

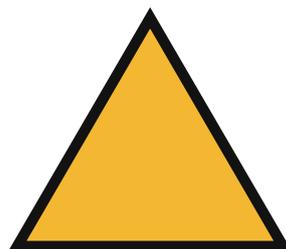
#### RIESGOS ASOCIADOS A LA UTILIZACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Se definen como cualquier riesgo para la salud del paciente o la salud pública relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento, así como cualquier riesgo de efectos no deseados en el medio ambiente.

En esta misma línea, el Real Decreto amplía la **definición de reacción adversa**, además de cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas, este término incluye también todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por el uso fuera de las condiciones autorizadas y las causadas por errores de medicación.

**Figura 1.**

**Pictograma que identifica a los medicamentos con principios activos nuevos**



Triángulo equilátero de 0,5 cm de lado como mínimo, que aparecerá en lugar visible, a la izquierda del nombre del medicamento, en los catálogos, material promocional y cualquier otro material para difusión a los profesionales sanitarios. Afectará a los medicamentos que contengan principios activos no autorizados previamente en España durante los primeros cinco años desde su autorización y en los ya comercializados hasta que se cumplan los cinco años desde la autorización del primer medicamento que lo contenga. Este periodo se puede ampliar cuando se introduzcan modificaciones relevantes que puedan afectar al perfil de seguridad del medicamento.

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

Al añadir las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de los errores de medicación como reacciones adversas, define el **error de medicación** como el fallo por acción u omisión en el proceso de tratamiento con medicamentos que ocasiona o puede ocasionar un daño en el paciente, y recoge que los errores de medicación que ocasionen un daño en el paciente serán considerados a efectos de su notificación como reacciones adversas, excepto aquellos derivados del fallo terapéutico por omisión de tratamiento.

### OBLIGACIONES DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

El artículo 7 recoge las obligaciones de los médicos, farmacéuticos, dentistas, enfermeros y demás profesionales sanitarios. Las novedades más relevantes son:

- Se añade la obligación de **notificar las sospechas de reacciones adversas** que se producen cuando se utilizan los medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas o cuando se utilizan medicamentos no comercializados en España pero que se haya autorizado su importación. Esta notificación se hará también a la comunidad autónoma donde se ejerza la labor asistencial, mediante el formulario denominado "tarjeta amarilla".

En el caso de las sospechas de reacciones adversas que sean **consecuencia de un error de medicación**, se podrá realizar la notificación siguiendo procedimientos especiales, que se recogerán en las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

- También se recoge por primera vez que se dará prioridad a la notificación de:
  - Las sospechas de reacciones adversas **graves**.
  - Las **inesperadas**, porque su naturaleza, gravedad o consecuencia no

sea coherente con la información descrita en la ficha técnica.

- Cualquier sospecha de reacción adversa relacionada con **medicamentos nuevos**, identificados con el triángulo amarillo que aparece en la Figura 1.

- Además de **mantenerse informados** sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren, deberán llevar a cabo en su ámbito asistencial las **medidas de prevención de riesgos** que se establezcan en la ficha técnica del medicamento, incluyendo las medidas **formativas e informativas a los usuarios**.

- La colaboración en los planes de gestión de riesgos, en particular de los medicamentos calificados como de especial control médico.

### LA GESTIÓN DEL RIESGO

Se entiende como tal la planificación de las actividades de farmacovigilancia con la intención de **anticiparse** a los problemas de seguridad de los medicamentos, así como la introducción de medidas que **minimicen los riesgos conocidos** de los medicamentos y que permitan su comunicación efectiva.

El plan de gestión de riesgos se recoge en un documento en el que el laboratorio solicitante o titular de la autorización de comercialización especifica los riesgos importantes del medicamento, identificados o potenciales, y señala la información relevante de seguridad no disponible. Establece un plan para la realización de las actividades de farmacovigilancia necesarias a fin de identificarlos, caracterizarlos o cuantificarlos, e incorpora, en caso necesario, un programa específico de prevención o minimización de riesgos, incluyendo las actividades de formación e información a profesionales y usuarios en el contexto de dicho plan y la evaluación de la efectividad de las medidas adoptadas.

Los laboratorios farmacéuticos llevarán a cabo los planes de farmacovigilancia

y de gestión de riesgos que para cada medicamento se establezcan, incluyendo los estudios que las autoridades competentes juzguen necesarios para evaluar la seguridad del medicamento, o para evaluar la efectividad de las medidas de minimización de riesgos.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios evaluará la información procedente de estos planes de gestión de riesgos y establecerá las medidas oportunas tendentes a la gestión de los riesgos identificados, incluyendo la formación e información necesarias, con el fin último de minimizarlos o prevenirlos.

Las Comunidades Autónomas y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios cooperarán para la difusión del conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos en el ámbito asistencial.

La Agencia informará a las Comunidades Autónomas acerca de la suspensión o revocación de la autorización de comercialización, o de las modificaciones relevantes de las condiciones de uso autorizadas. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las Comunidades Autónomas harán llegar a los profesionales sanitarios y a los ciudadanos, en forma apropiada, información sobre los riesgos de los medicamentos.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios garantizará, en su ámbito de competencias, los medios necesarios para llevar a cabo la farmacovigilancia y la gestión de riesgos. Incluirá la realización de los estudios que fueran precisos para evaluar la seguridad de los medicamentos, para que se realicen desde el sector público los estudios que sean de particular interés para proteger la salud pública, garantía fundamental para preservar su independencia también en el campo de la farmacoepidemiología.

## Notificación electrónica de sospechas de RAM

Desde el 31 de mayo de 2007 los profesionales sanitarios que trabajan en la Comunidad de Madrid pueden notificar las sospechas de RAM de forma **más rápida y segura**, vía electrónica, desde internet en (Figura 1):

<https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/adversas.aspx>

o desde la intranet Salud@ de la Consejería de Sanidad en:

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/adversas.aspx>

Hasta el 31 de octubre el Centro ha recibido por esta vía 128 notificaciones, el 29% de las notificaciones recibidas directamente de profesionales sanitarios en el mismo periodo (Figura 2).

### ÁMBITO DE NOTIFICACIÓN

#### Hospitales

De las 128 notificaciones enviadas electrónicamente, 92 proceden de profesionales que trabajan en hospitales, lo que supone el 57% de las notificaciones enviadas al Centro por profesionales sanitarios desde los hospitales.

De las 92 notificaciones, 60 son casos notificados espontáneamente y 32 son sospechas de reacciones adversas detectadas mediante un programa sistemático de farmacovigilancia activa, todas ellas notificaciones de casos graves procedentes de un solo hospital.

Son casos graves 44 (73%) de los 60 casos notificados espontáneamente vía electrónica, frente a 35 (51%) de los enviados por correo ordinario.

#### Extrahospitalario

Los profesionales sanitarios con atención extrahospitalaria han enviado por vía electrónica 36 (13%) de las 276 notificaciones enviadas al Centro desde este ámbito sanitario.

Han sido graves 9 (25%) de las 36 notificaciones electrónicas frente a 51 (21%) de las 240 enviadas por correo ordinario.

De las 240 notificaciones enviadas por correo ordinario, 128 se han cumplimentado con el gestor de RAM de OMI-AP, 25 (20%) son graves.

#### Oficinas de Farmacia

De las 36 notificaciones enviadas vía electrónica desde fuera de los hospitales, 18 proceden de oficinas de farmacia, 15 de ellas enviadas desde algunas de las 80 farmacias de la Comunidad de Madrid que integran la RED DE FARMACIAS CENTINELAS.

### INTERACTIVIDAD

La notificación electrónica posee filtros para garantizar la transmisión de la información mínima necesaria para que los técnicos del Centro puedan evaluar cada sospecha de reacción adversa, incorporando así a la base nacional de Farmacovigilancia FEDRA, no sólo información fiable, sino además una evaluación siste-

mática de la causalidad y si la reacción adversa es o no conocida.

Se ha enviado un acuse de recibo por correo electrónico en las 24 a 72 horas posteriores a su recepción a las 128 notificaciones enviadas por vía electrónica. Además se ha hecho seguimiento, por escrito o por teléfono, a 19 (15%) de las notificaciones enviadas electrónicamente frente a 68 (22%) de las notificaciones enviadas por medios convencionales.

En 19 (15%) de las notificaciones electrónicas recibidas el notificador pedía información sobre la reacción adversa frente a 34 (11%) de las enviadas por correo ordinario.

El total de las notificaciones enviadas por los Servicios de Farmacología Clínica y casi la mitad de las notificaciones enviadas por los Servicios de Farmacia Hospitalaria se realizan vía electrónica, por contra ninguna de las enviadas por pediatras y menos del 10% de las enviadas

**Figura 1.** Página de Uso Seguro de Medicamentos y Productos Sanitarios desde internet

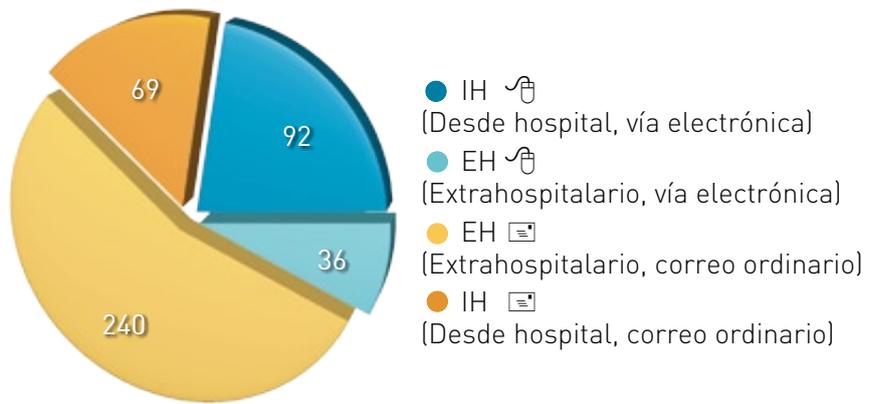


por enfermeros y resto de especialidades médicas han llegado por esta vía. Desconocemos si esto es debido a preferencias relacionadas con la actividad asistencial o si es debido a una diferente difusión de este nuevo servicio dependiendo del ámbito asistencial.

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 anticonvulsi-

vantes, 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 al<sup>1</sup>, Karkouti et al<sup>2</sup>), y cardiovasculares (Mangano et al<sup>1</sup>). 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 aprotinina<sup>3</sup>.

El estudio de Karkouti et al<sup>2</sup> 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 clínicos<sup>4</sup> 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 comercialización<sup>5</sup>. 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 Ottawa<sup>6</sup>. 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 EMEA 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 EMEA ([www.emea.europa.eu](http://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](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](http://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](mailto: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