

Volumen 11 • nº3
Octubre 2006

Boletín del Centro Autonómico de Farmaco- vigilancia de La Rioja

El Boletín del Centro Autonómico de Farmacovigilancia de La Rioja es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de La Rioja con el fin de informarles sobre las actividades del Centro, los resultados del Programa de Notificación Espontánea de reacciones adversas a medicamentos y productos sanitarios y sobre las comunicaciones de riesgos de medicamentos, emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

CERISME
Bretón de los Herreros, 33
26071 Logroño • La Rioja
Telf.: 34 941 291 752 • Fax: 34 941 291 861
e-mail: cerisme@riojasalud.es

Gobierno de La Rioja
www.larioja.org



FRANQUEO CONCERTADO N°26/80

Índice

- 1 ■ **Uso de la Lamotrigina durante el embarazo: Riesgo de fisuras orales.** Nota Informativa 2006/05 de la AEMPS (30/06/2006).
- 2 ■ **Actualización sobre la evaluación de riesgos de los AINE tradicionales y medidas reguladoras previstas.** Nota Informativa 2006/07 de la AEMPS (27/09/2006).
- 3 ■ **Extracto de la raíz de “cimicifuga racemosa” y lesiones hepáticas.** Nota informativa 2006/06 de la AEMPS (20/07/2006).
- 4 ■ **Actualización de la Nota Informativa 2006/08, de 10 de octubre de 2006. Síndrome en Panamá y Diletilenglicol.** Nota informativa 2006/09 de la AEMPS (13/10/2006).
- 5 ■ **Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIBs y AINE tradicionales.** Nota informativa 2006/10 de la AEMPS (26/10/2006).

1 Uso de Lamotrigina durante el embarazo: Riesgo de fisuras orales. Nota Informativa de la AEMPS 2006/05 de la AEMPS (30/06/2006).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera necesario informar a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad relativos al uso de lamotrigina (Lamictal®, Crisomet®, Labileno®, lamotrigina EFG) durante la gestación.

Las indicaciones autorizadas de lamotrigina son el tratamiento de la epilepsia y la prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar.

Datos publicados recientemente¹, procedentes de un registro norteamericano de mujeres embarazadas que utilizan medicamentos antiepilépticos (NAAED: *North American Antiepileptic Drug Registry*), sugieren que el uso de lamotrigina durante el primer trimestre de gestación podría incrementar el riesgo de fisuras orales (fisura palatina y fisura labial no asociada a fisura palatina).

Información para los pacientes en tratamiento con Lamotrigina

El registro NAAED ha estimado una prevalencia de fisuras palatinas de 8,9 por 1000 en mujeres tratadas con lamotrigina en monoterapia durante el primer trimestre de embarazo. Esta prevalencia se comparó con los datos procedentes del registro BWH² (*Brigham and Women's Hospital-Boston*) como grupo representativo de la población general, en el que se ha estimado una prevalencia de 0,37/1000, obteniéndose un Riesgo Relativo de 24 (RR, IC 95%: 10-57,4). Sin embargo, no se han encontrado diferencias en la prevalencia global de malformaciones graves entre el registro NAAED y la población de referencia.

Con objeto de confirmar este incremento de riesgo, se han revisado los casos procedentes de otros registros de este tipo procedentes de países europeos, Australia y de estudios publicados en la bibliografía, sin que se haya podido constatar el incremento de riesgo detectado en el registro NAAED. No obstante, se han iniciado nuevos estudios en registros con mayor número de mujeres embarazadas que han sido tratadas con lamotrigina y con otros antiepilépticos.

En consecuencia, la AEMPS, mientras se aportan nuevos resultados de estudios en marcha y siguiendo el principio de precaución considera necesario hacer las siguientes recomendaciones:

- El uso de lamotrigina durante el embarazo debe realizarse valorando en cada caso individual el balance beneficio-riesgo, utilizando la dosis mínima eficaz y teniendo en cuenta que otros antiepilépticos se han asociado con riesgo de malformaciones congénitas.
- Debe evitarse la supresión o disminución brusca de dosis ya que existe el riesgo de que se presenten nuevas crisis epilépticas con el consiguiente riesgo para la madre y el feto.
- Se debe informar sobre este potencial riesgo a las pacientes que deseen un embarazo y estén en tratamiento con lamotrigina, recomendando la planificación adecuada del embarazo con objeto de minimizar el posible riesgo de malformaciones congénitas asociado a lamotrigina.

La AEMPS en coordinación con otras Autoridades Reguladoras europeas ha actualizado la información relativa al uso durante el embarazo, contenida en la ficha técnica de las especialidades con lamotrigina que se puede consultar seleccionando el siguiente enlace: **ficha técnica de lamotrigina**.

La AEMPS informará a los profesionales sanitarios en el caso de que nuevos datos a este respecto así lo aconsejen.

Lamotrigina es un medicamento para el tratamiento de la epilepsia que también puede utilizarse para prevenir episodios depresivos del trastorno bipolar. Se encuentra disponible en España bajo los nombres comerciales Lamictal®, Crisomet®, Labileno® y bajo denominación genérica (EFG).

Recientemente se han publicado algunos datos indicativos de que el uso de este medicamento durante el primer trimestre de embarazo puede asociarse a algunas alteraciones en los recién nacidos como fisura del paladar (el paladar del recién nacido no se ha formado completamente) y del labio (labio leporino: el labio superior está dividido). Estas alteraciones suelen requerir intervención quirúrgica para evitar dificultades en la alimentación del lactante ya que van acompañadas de dificultades para la succión.

Aunque estos datos deben confirmarse con estudios que se han puesto en marcha para conocer con mayor exactitud la aparición de estas alteraciones, la AEMPS considera necesario comunicar esta nueva información a profesionales sanitarios y a pacientes con objeto de que el uso de lamotrigina durante el embarazo se lleve a cabo con todas las precauciones posibles.

A la hora de valorar estos nuevos datos debe tenerse en cuenta que otros medicamentos utilizados para las mismas indicaciones que lamotrigina pueden incrementar de forma importante el riesgo de malformaciones congénitas.

Por lo tanto, **la AEMPS recomienda a las pacientes en tratamiento con lamotrigina (Lamictal®, Crisomet®, Labileno®, Lamotrigina EFG) lo siguiente:**

- Consultar con su médico en el caso de que estén o piensen que pueden estar embarazadas con objeto de resolver cualquier duda sobre el tratamiento y los riesgos del mismo.
- No se debe modificar el tratamiento en curso sin consultar previamente con su médico ya que con la supresión del mismo o reducción brusca de la dosis se corre el riesgo de un empeoramiento brusco de la enfermedad que puede perjudicar a la madre y al niño.
- La planificación adecuada del embarazo, con la valoración previa del tratamiento y seguimiento adecuado por su médico, reducirá los posibles riesgos

“bibliografía”

- 1 Colmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ et al. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy (abstract). *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2006; 76 (5): 318.
- 2 Nelson K., Holmes L.B. Active Malformations Surveillance Program at Brigham and Women's Hospital in Boston. *New England J Medicine* 320:19-23, 1989.

2 Actualización sobre la evaluación de riesgos de los AINE tradicionales y medidas reguladoras previstas. Nota Informativa 2006/07 de la AEMPS (27/09/2006)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en coordinación con el resto de Agencias de Medicamentos de los países de la Unión Europea y con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), está examinando diferentes aspectos de la seguridad de los AINE (antiinflamatorios no esteroideos). Fruto de esta evaluación fueron las notas informativas y medidas reguladoras sobre los Coxibs adoptadas en el año 2005 (Notas **2005/05** y **2005/12**).

Recientemente se han conocido nuevos datos sobre los riesgos cardiovasculares de tipo aterotrombótico de los AINE tradicionales, de aquí en adelante AINE-t (o no selectivos de la COX-2), administrados por vía sistémica. En esta línea, la EMA ha comunicado, en su nota publicada el 26 de septiembre de 2006, los procedimientos y las actuaciones previstas con el fin de garantizar un balance beneficio-riesgo favorable para los AINE en su conjunto; y de determinados principios activos en relación con los riesgos de tipo gastrointestinal¹.

Mediante la presente Nota Informativa, la AEMPS quiere informar a los profesionales sanitarios del progreso de la evaluación de seguridad de los AINE-t, así como las acciones reguladoras previstas.

Evaluación global de los riesgos de los AINE y medidas previstas

El Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia del CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA), tras las medidas adoptadas sobre los Coxibs, ha continuado examinando los riesgos de los AINE-t. Como primer resultado, ha recomendado la actualización de las Fichas Técnicas sobre los riesgos gastrointestinales, cardiovasculares y cutáneos graves, incorporando unos elementos mínimos comunes, con el fin de asegurar que la información sobre estos riesgos sea consistente en toda la Unión Europea².

La AEMPS, de acuerdo con la normativa aplicable, ha iniciado el procedimiento para la incorporación de los citados elementos a la información de los productos autorizados en España que contienen AINE-t en su composición.

Nuevos datos sobre los riesgos cardiovasculares de tipo aterotrombótico de los AINE-t

Recientemente se han dado a conocer los resultados de tres meta-análisis (uno de ensayos clínicos controlados³ y dos de estudios epidemiológicos^{4,5}), que junto con los resultados ahora disponibles de otros estudios clínicos, sugieren un posible aumento moderado del riesgo de infarto agudo de miocardio para algunos AINE-t, especialmente cuando se utilizan a dosis altas y de forma continuada.

Como consecuencia de esta nueva información, el CHMP va a realizar una evaluación del perfil global de beneficios y riesgos. Está previsto que el CHMP concluya su informe al respecto el próximo mes de octubre de 2006.

Medidas específicas aplicables a determinados AINE: riesgo gastrointestinal

En el contexto de la evaluación global de los AINE, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia ha realizado una evaluación específica de tres principios activos, ketoprofeno, ketorolaco y piroxicam. Como resultado de dicha evaluación, ha decidido proponer a las autoridades competentes nacionales acciones específicas que permitan garantizar un balance beneficio-riesgo favorable, en relación sobre todo a los riesgos de efectos adversos gastrointestinales graves^{6,7}.

En España, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), de acuerdo con las referidas conclusiones, ha recomendado las correspondientes medidas de gestión de riesgos, para su aplicación en nuestro ámbito.

Las conclusiones para cada uno de ellos son las siguientes:

Ketoprofeno: El balance beneficio-riesgo se considera favorable siempre que no se supere una dosis máxima diaria de 200 mg. En España, esto se traducirá en un refuerzo de la información sobre los aspectos de seguridad gastrointestinal en la Ficha Técnica y Prospecto, incluyendo la limitación de la dosis máxima diaria.

Ketorolaco: El balance beneficio-riesgo se considera favorable siempre que se cumplan estrictamente las condiciones de uso autorizadas, y en particular sus indicaciones (fundamentalmente dolor post-quirúrgico), dosis, y duración del tratamiento (siempre a corto plazo). En España, la AEMPS, de acuerdo con las recomendaciones del CSMH, ha iniciado los trámites necesarios para garantizar que la utilización de ketorolaco se limita exclusivamente a las condiciones de uso autorizadas, así como la adecuación de las Fichas Técnicas y Prospectos correspondientes. La AEMPS informará próximamente con detalle a los profesionales sanitarios del contenido y alcance de las medidas.

Piroxicam: El Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia ha concluido que piroxicam puede tener un perfil de reacciones adversas gastrointestinales y cutáneas graves desfavorable en comparación con los otros AINE-t. A requerimiento de la Comisión Europea, el CHMP ha iniciado una revisión formal del balance beneficio-riesgo global de este medicamento, cuyas conclusiones serán vinculantes para todos los Estados Miembros. Entre tanto se resuelve este procedimiento de arbitraje, la AEMPS, de acuerdo con las recomendaciones del CSMH, ha iniciado los trámites necesarios para adecuar las condiciones de autorización de piroxicam a los datos disponibles. La AEMPS informará próximamente con detalle del contenido y alcance de las medidas.

Recomendaciones:

- 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 de 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 las Fichas Técnicas, y en función de los factores de riesgo cardiovasculares y gastrointestinales de cada paciente.

“bibliografía”

- 1 EMEA/378695/2006: EMEA Press Release: update on review of non-selective NSAIDS. 26 Sept 2006
- 2 EMEA/298964/05 Press release - European Medicines Agency update on non-selective NSAID. 17 Oct 2005
- 3 Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase inhibitors and traditional non-steroidal antiinflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302–05.
- 4 Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 93: 266–74.
- 5 McGettigan P and 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 0: 296.13.jrv60011 (Published online: September 12, 2006)
- 6 EMEA/377567/2006: A question and answer document on ketoprofen, ketorolac and piroxicam. 26 Sept 2006
- 7 EMEA/CHMP/381615/2006: Key elements for the summaries of product characteristics of the non-selective NSAIDs piroxicam, ketoprofen and ketorolac adopted by the CHMP. 26 Sept 2006.

3 Extracto de la raíz de “*Cimicifuga racemosa*” y lesiones hepáticas. Nota informativa 2006/06 de la AEMPS (20/07/2006).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha recibido información del Comité de Plantas Medicinales de la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) respecto de la posible asociación del uso del extracto de la planta conocida como “*Cimicifugae racemosae rhizoma*” con lesiones hepáticas agudas.

El extracto de la raíz “*Cimicifuga racemosa*” está comercializado en España en diversos productos comerciales (ver anexo 1), que se utilizan para el tratamiento de síntomas ligados a la menopausia, tales como sofocos, sudoración, trastornos del sueño y nerviosismo.

Aunque se ha notificado una diversidad de casos de lesiones hepáticas agudas de distinta gravedad en todo el mundo, sólo en cuatro parece haber una secuencia temporal razonable con el producto y, aún en estos, la relación de causalidad no ha podido ser establecida con garantías. En España, el Sistema de Farmacovigilancia no tenía registrado ningún caso en el momento de realizar la presente nota.

No obstante, debido a la gravedad potencial del problema y como medida de precaución, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en línea con la nota publicada por la EMEA, recomienda seguir las siguientes instrucciones:

Recomendaciones a los pacientes:

- Los usuarios de los productos que contienen el extracto de la raíz de *Cimicifuga racemosa*, deben suspender la toma del medicamento y consultar a su médico si observan alguno de los siguientes síntomas: cansancio anormal, dolor de estómago con náuseas, orina de color coñac, piel y blanco de los ojos amarillentos (ictericia).
- Aquellos pacientes que hayan sufrido anteriormente alguna enfermedad o alteración del hígado no deberían

iniciar el uso de estos medicamentos; si estuvieran ya tomándolos deberían consultar a su médico sobre la conveniencia de continuar con el tratamiento.

- Los usuarios del producto que no hayan experimentado ninguna anomalía y hayan observado una mejoría clara en los síntomas relacionados con la menopausia, pueden continuar con el mismo.

Recomendaciones a los profesionales sanitarios:

- Se debe interrogar a los pacientes sospechosos de tener una lesión hepática aguda, sin una clara etiología, sobre el uso de plantas medicinales, bien en forma de productos farmacéuticos o bien adquiridos en herbolarios u otros establecimientos, y concretamente del uso de productos que contengan *Cimicifuga racemosa*.
- Si se sospecha en algún caso la asociación con los productos que contengan *Cimicifuga racemosa*, se debe notificar lo antes posible al centro de farmacovigilancia correspondiente de su Comunidad Autónoma.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha iniciado los procedimientos para remitir el problema al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano con la finalidad de aclarar en lo posible la relación de causalidad con el producto y tomar las decisiones reguladoras que se consideren apropiadas. De todo ello se informará oportunamente a los profesionales sanitarios y a los ciudadanos en general.

Puede consultarse la nota publicada por la EMEA en el siguiente enlace: **EMEA Public Statement On Herbal Medicinal Products Containing *Cimicifugae Racemosae Rhizoma* (Black Cohosh, Root) - Serious Hepatic reactions**

ANEXO 1

Productos comercializados en España que contienen *Cimicifuga racemosae rhizoma*

CÓDIGO NACIONAL	DESCRIPCIÓN	COMPOSICIÓN
650087	AQUICIMIX 120 COMPRIMIDOS	Cimicifuga racemosa, exto. seco 6,5 mg
650088	AQUICIMIX 180 COMPRIMIDOS	Cimicifuga racemosa, exto. seco 6,5 mg
650086	AQUICIMIX 60 COMPRIMIDOS	Cimicifuga racemosa, exto. seco 6,5 mg
998559	AVALA 6,5MG 30 CAPSULAS DURAS	Cimicifuga racemosa, exto. seco 6,5 mg
998567	AVALA 6,5MG 60 CAPSULAS DURAS	Cimicifuga racemosa, exto. seco 6,5 mg
931550	CLIMADONNA 6,5MG 30 CAPSULAS	Cimicifuga racemosa, exto. seco 6,5 mg
969576	CLIMADONNA 6,5MG 60 CAPSULAS	Cimicifuga racemosa, exto. seco 6,5 mg
745521	EXTRACTO DE CIMICIFUGA ALACAN COMPRIMIDOS, 120 COM	Cimicifuga racemosa, exto. seco 6,5 mg
746370	EXTRACTO DE CIMICIFUGA ALACAN COMPRIMIDOS, 180 COM	Cimicifuga racemosa, exto. seco 6,5 mg
745307	EXTRACTO DE CIMICIFUGA ALACAN P COMPRIMIDOS, 60 COM	Cimicifuga racemosa, exto. seco 6,5 mg
762203	FLUXILAN 6,5MG 120 COMPRIMIDOS	Cimicifuga racemosa, exto. seco 6,5 mg
762302	FLUXILAN 6,5MG 180 COMPRIMIDOS	Cimicifuga racemosa, exto. seco 6,5 mg
762187	FLUXILAN 6,5MG 60 COMPRIMIDOS	Cimicifuga racemosa, exto. seco 6,5 mg
773119	IODOCAFEDRINA 100G SOLUCION	Cimicifuga en combinación con otras plantas
848812	MENOFEM 60 COMPRIMIDOS	Cimicifuga racemosa, exto. seco 2,86 mg
725648	REMIFEMIN 20MG 100 COMPRIMIDOS	Cimicifuga racemosa, exto. seco equivalente a 20mg
726208	REMIFEMIN 20MG 200 COMPRIMIDOS	Cimicifuga racemosa, exto. seco equivalente a 20mg
725309	REMIFEMIN 20MG 60 COMPRIMIDOS	Cimicifuga racemosa, exto. seco equivalente a 20mg
650404	YMEA, 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Cimicifuga racemosa, exto. seco 6,5 mg
650561	YMEA, 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Cimicifuga racemosa, exto. seco 6,5 mg

4 Actualización de la Nota Informativa 2006/08, de 10 de octubre de 2006. Síndrome en Panamá y Dietilenglicol. Nota informativa 2006/09 de la AEMPS (13/10/2006)

En relación con la nota informativa 2006/08 de 10 de Octubre de 2006, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de nuevos datos sobre la probable causa del síndrome aparecido en Panamá.

El Ministerio de Salud de la República de Panamá ha hecho pública una información, disponible en su página web (<http://www.minsa.gob.pa>) en la que afirma haber detectado el producto dietilenglicol en jarabes expectorantes que estaban tomando pacientes afectados. Dicho jarabe fue elaborado por el laboratorio de producción de la Caja del Seguro Social, en Panamá, distribuyéndose por lo tanto de forma local.

Dietilenglicol es un compuesto altamente tóxico a nivel renal y hepático, con actividad depresora del sistema nervioso central. El perfil tóxico de dietilenglicol es compatible con los síntomas y signos asociados al síndrome de insuficiencia renal aguda inespecífica descrito en estos pacientes. Históricamente se han descrito numerosos casos de

contaminación por dietilenglicol de diferentes medicamentos, provocando agrupaciones de casos de características análogas a la ocurrida ahora en Panamá (Sudáfrica en 1969, Nigeria en 1990, Bangladesh en 1995, Haití en 1996, India en 1998).

Todos estos datos señalan al dietilenglicol contenido en el jarabe expectorante como la causa más probable del síndrome ocurrido en Panamá.

Por otro lado, en los ensayos analíticos llevados a cabo para el producto Lisinopril Normon® por la AEMPS, se han obtenido resultados que se encuentran dentro de los rangos normales especificados, en concordancia con los resultados obtenidos por el laboratorio fabricante del producto (Laboratorios Normon S.A.).

En conclusión, los nuevos datos sobre el probable agente causal desvinculan a Lisinopril Normon® de la aparición del citado síndrome.

5 Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIBs y AINE tradicionales. Nota informativa 2006/10 de la AEMPS (26/10/2006)

En la Nota Informativa 2006/07 de 27 de septiembre de 2006, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informaba de la existencia de nuevos datos sobre los riesgos cardiovasculares de tipo aterotrombótico de los anti-inflamatorios no esteroideos tradicionales (AINE-t) y de que el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA (CHMP) emitiría su informe al respecto durante el mes de octubre de 2006. El 24 de octubre de 2006, la EMEA ha hecho públicas las conclusiones científicas del CHMP¹.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considera necesario informar a los profesionales sanitarios de las conclusiones científicas sobre estos nuevos datos, que se añaden a las informaciones previas, reflejadas en diferentes notas informativas de la AEMPS (Notas 2005/05 y 2005/12).

Origen de los nuevos datos

La nueva información tiene su origen en las siguientes fuentes:

- Meta-análisis publicado² de ensayos clínicos realizados que han comparado inhibidores selectivos de la COX-2 (Coxibs) con placebo o con AINE-t.
- Meta-análisis publicados^{3,4} de estudios epidemiológicos observacionales, que han analizado el riesgo de problemas cardiovasculares graves en pacientes a los que se les han prescrito AINE, en comparación con pacientes no tratados, en la práctica clínica real.
- Datos proporcionados a las autoridades reguladoras europeas por las compañías titulares de diferentes Coxibs, procedentes del análisis de los resultados de ensayos clínicos recién finalizados, o bien de nuevos análisis de ensayos clínicos ya conocidos:
 - Con celecoxib comparado con placebo: APC – Adenoma Prevention with Celecoxib⁵, PreSAP – Prevention of Spontaneous Adenoma Polyps⁶ (ver Nota Informativa 2004/15)
 - Con rofecoxib comparado con placebo: estudio APPROVe⁷ (ver Nota Informativa 2004/10)
 - Con etoricoxib comparado con diclofenaco: programa de ensayos clínicos MEDAL (nuevo estudio recientemente finalizado, próximo a publicarse).

Conclusiones científicas

Las conclusiones que se extraen para diferentes AINE, que la AEMPS considera que deben conocer los profesionales sanitarios, son las siguientes:

- **Coxibs:** los datos actualizados continúan indicando un mayor riesgo aterotrombótico (principalmente de infarto de miocardio, e incluyendo ictus y problemas vasculares arteriales periféricos en algunos estudios) en comparación con pacientes no tratados. Este riesgo puede suponer, para la mayoría de los pacientes, unos 3 casos extra de episodios aterotrombóticos por cada

1000 años-paciente en tratamiento. Para la población de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, aunque en términos relativos el riesgo es similar (un riesgo relativo cercano a 2), en términos absolutos el riesgo es mayor⁸.

- **Diclofenaco:** la administración de dosis de 150 mg/día se ha asociado con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos equiparable al de algunos Coxibs y, en particular, de acuerdo con los resultados del programa de ensayos clínicos MEDAL, al de etoricoxib. Los datos definitivos de este estudio están aún pendientes de su publicación.
- **Ibuprofeno:** la administración de dosis de 2400 mg/día (es la dosis máxima autorizada actualmente, y sólo en procesos inflamatorios) puede asociarse con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos. Por otra parte, para dosis de 1200 mg/día (o inferiores), que son las dosis analgésicas generalmente prescritas y la dosis máxima para los medicamentos con ibuprofeno que no requieren prescripción médica, los estudios epidemiológicos no han demostrado un incremento de riesgo^{3,4}.
- **Naproxeno:** los datos actuales sugieren que la administración de 1.000 mg/día implica menor riesgo de episodios aterotrombóticos en comparación con los Coxibs. Sin embargo, de ello no puede deducirse un efecto protector. Debe tenerse en cuenta, por otra parte, que en estudios epidemiológicos, naproxeno se ha asociado con un mayor riesgo gastrointestinal que diclofenaco e ibuprofeno^{9, 10, 11, 12}.
- **Otros AINE:** Para el resto de AINE comercializados en España los datos son muy limitados o inexistentes. Ello se debe a su menor utilización a nivel mundial y a que no han sido elegidos como grupo de comparación en los ensayos clínicos realizados con los Coxibs. Por tanto, no puede excluirse en ningún caso un incremento de riesgo aterotrombótico.

Así pues, los datos ahora disponibles sugieren que los AINE-t, en diversa medida, podrían asociarse a un incremento moderado del riesgo de problemas aterotrombóticos (principalmente infarto de miocardio), en especial cuando se utilizan con dosis altas y de forma continuada.

Recomendaciones:

- Los AINE son medicamentos con un valor relevante para el alivio sintomático de los pacientes, y en particular de aquellos con procesos reumatológicos inflamatorios crónicos.
- **El balance global entre los beneficios terapéuticos de los AINE y sus riesgos continúa siendo positivo, siempre y cuando se utilicen en las condiciones de uso autorizadas.** Los nuevos datos sobre los riesgos de tipo aterotrombótico, no modifican esta conclusión general.

- 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 de 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 las Fichas Técnicas, **y en función de los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.** La elección de un determinado AINE debe seguir también este principio. **No se recomiendan cambios de un AINE por otro sin que el médico prescriptor considere detalladamente estos elementos, así como las preferencias del paciente.**

Los nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de los AINE, junto con los disponibles sobre otros riesgos, en particular los gastrointestinales, hacen necesaria la actualización y armonización de la información de estos productos.

Con este fin, la AEMPS, con el apoyo de un grupo de expertos designados "ad hoc" por el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, está recopilando y analizando toda la información necesaria para **adaptar las condiciones de uso, reflejadas en las Fichas Técnicas y Prospectos** de cada uno de los medicamentos que contienen **AINE-t por vía sistémica** autorizados en España, **a los datos y conclusiones científicas actualmente disponibles.** Ello, independientemente de medidas

reguladoras más estrictas que están en marcha para los principios activos piroxicam y ketorolaco (ver Nota Informativa 2006/07).

Recomendaciones para los pacientes

Las autoridades sanitarias han revisado los datos disponibles respecto a los posibles efectos adversos cardiovasculares de los medicamentos antiinflamatorios administrados por vía oral o inyectable y han concluido que los beneficios que estos medicamentos aportan superan a sus posibles riesgos cuando se utilizan en las condiciones de uso autorizadas.

La AEMPS considera necesario hacer las siguientes **recomendaciones:**

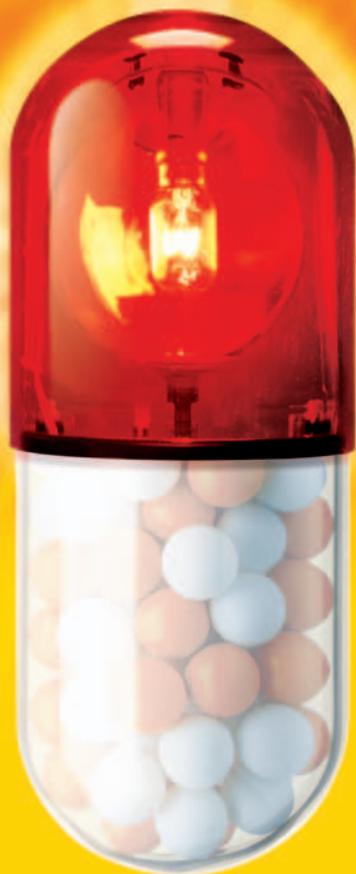
- Los pacientes que estén tomando estos medicamentos por indicación de su médico **no deben suspender ni cambiar el medicamento por su cuenta y deben seguir las instrucciones recibidas.** En caso de duda se aconseja consultar a su médico.
- En el caso de analgésicos - antiinflamatorios autorizados para ser dispensados sin receta médica, se deben seguir las pautas y recomendaciones ya incluidas en el prospecto del medicamento, ya que no se han asociado efectos adversos cardiovasculares a las dosis y pautas autorizadas para estos medicamentos. En caso de duda consulte con su farmacéutico.

“bibliografía”

- 1 EMEA Press Release: European Medicines Agency review concludes positive benefit-risk balance for non-selective NSAIDs. CHMP 24 oct 2006 (<http://www.emea.eu.int/hums/human/opinionngen/nsaids06.htm>)
- 2 Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclooxygenase inhibitors and traditional non-steroidal antiinflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-05.
- 3 Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 93: 266-74.
- 4 McGettigan P and 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 0: 296.13.jrv60011 (Published online: September 12, 2006)
- 5 Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al, for the APC Study Investigators. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006; 355: 873-84.
- 6 Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al, for the PreSAP Trial Investigators. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006; 355: 885-'D095.
- 7 Lagakos SW. Time-to-event analyses for long-term treatments—the APPROVe trial. *N Engl J Med* 2006; 355: 113-17.
- 8 Solomon SD, Pfeffer MA, John J.V et al. Effect of Celecoxib on Cardiovascular Events and Blood Pressure in Two Trials for the Prevention of Colorectal Adenomas. *Circulation* 2006; 114: 1028-1035
- 9 Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Archives of Internal Medicine* 2000;160(14):2093-9.
10. Henry D, McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl* 2003(135):43-9.
11. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety* 2004;27(6):411-20.
12. Lanas A, García Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-aspirin NSAIDs, aspirin, and combinations. *Gut* 2006; on line first: gut.2005.080754.

Se recuerda a los profesionales sanitarios:

La importancia de consultar la ficha técnica autorizada antes de prescribir un medicamento y de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.



Reacciones adversas a medicamentos que deben ser notificadas al centro de farmacovigilancia.

Todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de las que tengan conocimiento durante su práctica clínica habitual y en especial:

- Reacciones adversas ocasionadas por medicamentos comercializados en los tres últimos años.
- 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 una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento.
- Reacciones adversas inesperadas cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la ficha técnica.

Sistema Español de Farmacovigilancia

Las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos se dirigirán a:

Consejería de Salud

Centro Autonómico de Farmacovigilancia de La Rioja
C/ Bretón de los Herreros, 33 – planta 1^a - D.P. 26071 Logroño
e-mail: farmacovigilancia@larioja.org
Tfnos: 941 29 18 56 - Fax: 941 29 18 61