

# BOLETÍN DEL CENTRO AUTONÓMICO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA RIOJA

Gobierno de La Rioja  
www.larioja.org



## ÍNDICE

- ▶ 1 RESULTADOS DEL PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE REACCIONES ADVERSAS EN EL AÑO 2013
- ▶ 2 HEPATOTOXICIDAD POR PLANTAS MEDICINALES: EL CASO DE COPALCHI
- ▶ 3 NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD DE LA AGENDA ESPAÑOLA DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS). ABRIL-DICIEMBRE 2013.

## 1. RESULTADOS DEL PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE REACCIONES ADVERSAS EN EL AÑO 2013

Durante el año 2013 se han recibido en el Centro de Farmacovigilancia de La Rioja un total de 146 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), lo que representa una tasa de notificación de 45,82 notificaciones/100.000 habitantes (población de La Rioja a 1 de enero de 2013, según el INE: 318.639 habitantes), dato similar al del año 2012 que fue de 48,20 notificaciones/100.00 habitantes.

Las 146 notificaciones de sospechas de reacciones adversas han sido evaluadas por los técnicos del Centro. De ellas, 113 han sido incluidas en la base de datos nacional FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) como nuevas notificaciones. Las 33 restantes corresponden a seguimientos de notificaciones previamente incluidas, a revisiones bibliográficas de casos ya notificados por profesionales de otras comunidades autónomas, a duplicados de notificaciones ya cargadas y a notificaciones no evaluables por no contener los datos mínimos necesarios para su evaluación.

Del total de las nuevas notificaciones, 79 fueron tarjetas amarillas de las que se elaboraron los correspondientes informes para ser enviados a los profesionales sanitarios notificadores y 22 fueron comunicadas por la industria farmacéutica. Además, se han encontrado 12 sospechas de reacciones adversas procedentes de revisiones de la literatura científica realizadas por los técnicos del Centro.

### DATOS GLOBALES

Las 113 nuevas notificaciones que se han introducido en FEDRA incluyeron un total de 400 fármacos: el 76% especialidades y el 24% principios activos. El 60% fueron sospechosos de producir reacción adversa y el 40% no sospechosos.

El número de reacciones adversas informadas por notificación es de una en el 43,4% de los casos (49 notificaciones), dos en el 29,2% (33), tres en el 6,2% (7) y más de tres en el 21,2% (24), con

### Autores:

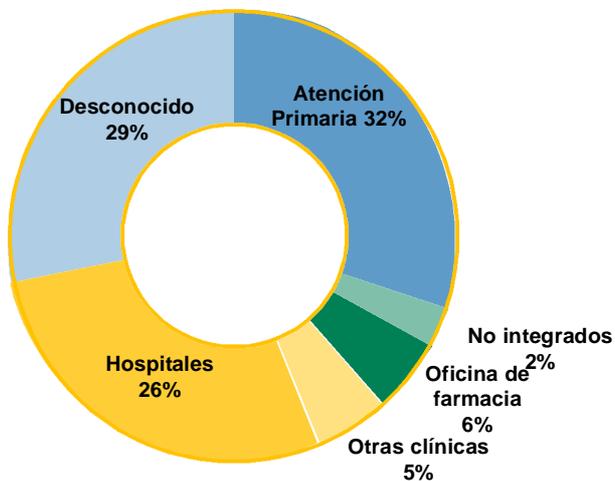
Autores: Ana Marauri Baños, Jara Gallardo Anciano, Sonia Sáez de Urturi Bacaicoa, M<sup>a</sup> José Aza Pascual-Salcedo

Centro de Farmacovigilancia de La Rioja.  
Dirección General de Asistencia, Prestaciones y Farmacia

un valor medio de dos RAMs por notificación y de 2,12 medicamentos sospechosos por notificación.

**Tabla 1.- Procedencia**

Procedencia	Nº de notificaciones
Asistencia	36
Hospitales	29
Otras clínicas	6
No integrados en centros de salud (vacunación, salud laboral, etc)	2
Oficina de farmacia	7
Desconocido	33
<b>TOTAL</b>	<b>113</b>



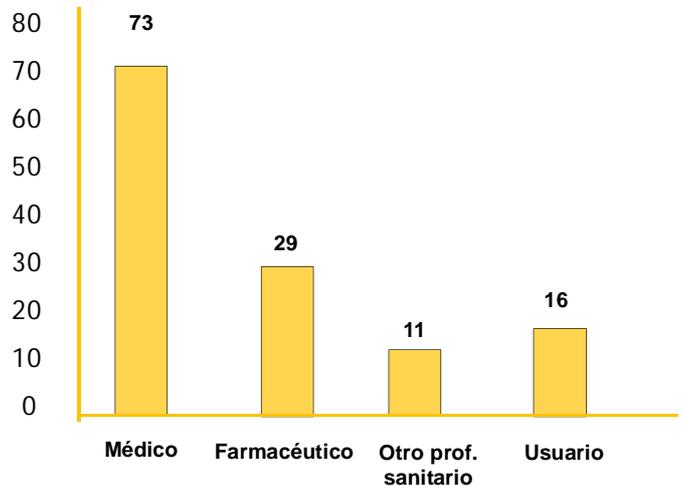
### PROFESIONALES SANITARIOS NOTIFICADORES

Igual que en el año 2012, los médicos constituyen la profesión sanitaria con mayor número de notificadores durante este año.

Se han contabilizado 129 notificadores: 73 médicos, 29 farmacéuticos y 11 profesionales sanitarios excluyendo los grupos anteriores. De todos ellos, 16 lo hacen por primera vez, lo que indica que se siguen incorporando nuevos colaboradores al Programa de Notificación Espontánea de reacciones adversas.

En el año 2012, los ciudadanos/pacientes se incorporaron como nuevos notificadores sin necesidad de confirmación médica para la evaluación y codificación de las sospechas de reacciones adversas en FEDRA. Este año se han recibido en nuestro centro 16 notificaciones procedentes de ciudadanos.

El número de notificadores supera en 16 al número de notificaciones, esto se debe a que existen notificaciones que han sido comunicadas por más de un notificador.



### MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS CLASIFICADOS POR GRUPO ANATÓMICO TERAPÉUTICO

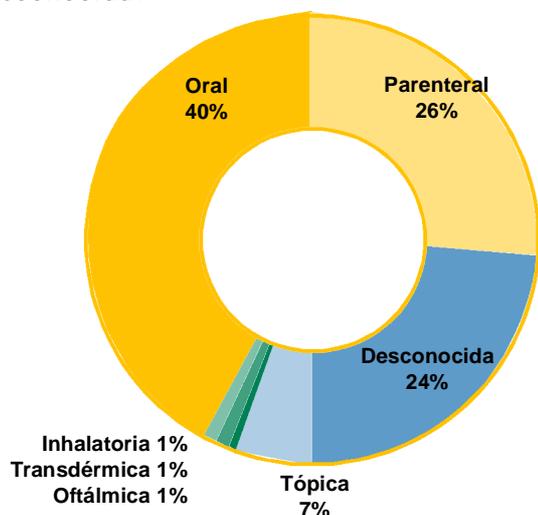
Se trata de la clasificación más amplia, que se encuentra recogida en el Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC, y que estructura los fármacos por aparatos y sistemas. Se incluyen los medicamentos sospechosos de producir los efectos adversos tanto de forma individual como por interacción. Pertenecen en el 77% de los casos a los siguientes grupos:

- J: Antiinfecciosos para uso sistémico (antibióticos, antirretrovirales y vacunas): 29,6%
- L: Agentes Antineoplásicos e Inmunomoduladores (citostáticos, antimetabolitos, inmunosupresores): 16,9%
- N: Sistema Nervioso (principalmente psicoanalépticos y antiepilépticos): 15,5%
- M: Agentes del sistema musculoesquelético (principalmente antiinflamatorios): 9,1%
- B: Sangre y órganos hematopoyéticos (anticoagulantes y antiagregantes): 6,3%

### VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS SOSPECHOSOS

La mayor parte de los fármacos sospechosos fueron administrados por vía oral (41,4%). La administración parenteral (intramuscular, intravenosa, subcutánea) aparece con un porcentaje del 25,7%, quedando muy por encima de otras vías como la tópica

con un 7,1 % y la transdérmica, la oftálmica y la inhalatoria con un 0,7% cada una. En el 23,6% de los casos la vía de administración del fármaco fue desconocida.



#### DISTRIBUCIÓN DE LAS RAM POR SEXO Y EDAD

De las sospechas de RAM notificadas al centro de La Rioja durante el año 2013, el 49,56% afecta a mujeres y el 50,44% a hombres, datos muy similares a los del año anterior.

La distribución según el grupo de edad y el sexo del paciente es la que figura a continuación:

**Tabla 2.- Distribución de las RAM por sexo y edad**

Grupo de edad (años)	Hombres	%	Mujeres	%
Desconocida	-	-	1	0,91
0-10	8	7,27	7	6,36
11-20	1	0,91	1	0,91
21-30	5	4,54	6	5,46
31-40	5	4,54	3	2,73
41-50	8	7,27	4	3,63
51-60	6	5,46	7	6,36
61-70	6	5,46	7	6,36
>70	15	13,64	20	18,19
TOTAL	54	49,09	56	50,91

En la tabla anterior no están incluidos tres pacientes varones en los que se ha notificado únicamente su grupo de edad, es el caso de dos adultos (de 18 a 65 años) y de un niño de 2 a 11 años.

Del estudio de los datos referidos a la edad de los pacientes se desprende que casi la mitad (43,65%)

de las reacciones se presentan en mayores de 60 años, lo que puede deberse a que en este grupo de edad se incluyen personas polimedizadas con diferentes patologías crónicas, más susceptibles a las reacciones adversas de los medicamentos. Este porcentaje es ligeramente inferior al del año anterior (50%) pero coincide con el del año 2011 (43,61%).

#### DISTRIBUCIÓN DE LAS RAM NOTIFICADAS SEGÚN EL ÓRGANO AFECTADO (System Organ Class, según el diccionario MedDRA)

**Tabla 3. Distribución de las RAM según el órgano**

Órgano	Nº RAM	%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	47	18,28%
Trastornos gastrointestinales	31	12,06%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	27	10,50%
Trastornos del sistema nervioso	22	8,56%
Infecciones e infestaciones	21	8,17%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	14	5,45%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	13	5,06%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	12	4,67%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	12	4,67%
Trastornos cardíacos	11	4,28%
Trastornos vasculares	8	3,11%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	7	2,72%
Trastornos psiquiátricos	6	2,33%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	6	2,33%
Trastornos renales y urinarios	5	1,94%
Trastornos oculares	4	1,56%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	3	1,17%
Exploraciones complementarias	2	0,78%
Trastornos del sistema inmunológico	2	0,78%
Trastornos hepatobiliares	1	0,39%
Trastornos del oído y del laberinto	1	0,39%
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	1	0,39%
Circunstancias sociales	1	0,39%
<b>Total</b>	<b>257</b>	<b>100%</b>

Más de la mitad (57,6%) de las RAMs notificadas están relacionadas con:

- trastornos generales y del lugar de administración (malestar, astenia, edema)
- trastornos gastrointestinales (diarrea, vómitos)
- trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (prurito, erupciones eritematosas o urticaria)
- trastornos del sistema nervioso (mareo, cefalea)
- infecciones e infestaciones

#### TRATAMIENTO DE LAS RAM

En el 70,80% de las notificaciones no se ha indicado si el paciente había precisado o no tratamiento frente al 56,58% del año 2012. En el 23,90% el tratamiento ha sido farmacológico y se requirió una transfusión en el 2,65% de las notificaciones. El resto de tratamientos necesarios para las RAM figuran en la tabla.

Tabla 4.- Tratamiento de las RAM

TRATAMIENTO	Nº NOTIFIC.	%
Desconocido	80	70,80%
Farmacológico	27	23,90%
Transfusión	3	2,65%
Quirúrgico	1	0,88%
Terapia física (diálisis, rehabilitación)	1	0,88%
Técnica invasiva no quirúrgica	1	0,88%
<b>Total</b>	<b>113</b>	<b>99,99%</b>

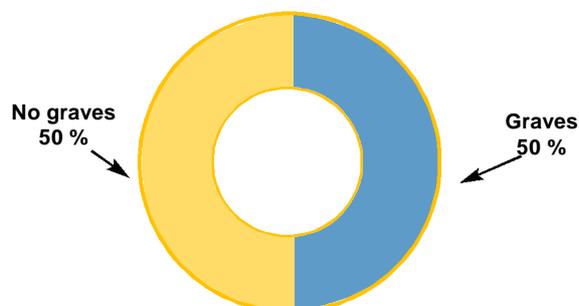
#### DESENLACE DE LAS RAM

Los datos reflejan que la mayoría (57,98%) de reacciones adversas comunicadas al Centro Autonómico se resuelven sin secuelas o están en recuperación en el momento de la notificación. Un 16,73% figuran como no recuperadas. En 7 casos el desenlace de la reacción adversa fue mortal. En casi la cuarta parte de los casos notificados (21,40%) el desenlace es desconocido ya que el notificador no indica el desenlace de la reacción adversa.

Tabla 5.- Desenlace de las RAM

DESENLACE	Nº RAM	%
Recuperado sin secuelas	123	47,86%
Desconocido	55	21,40%
En recuperación	26	10,12%
Mortal	7	2,72%
No recuperado	43	16,73%
Recuperado con secuelas	3	1,17%
<b>Total</b>	<b>257</b>	<b>100%</b>

Tabla 5.- Reacciones adversas graves y fármacos sospechosos



De acuerdo con los criterios de gravedad de la Unión Europea (UE) se distinguen sólo dos categorías de reacciones adversas: "Grave" y "No grave".

La definición de "Reacción adversa grave" figura en el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, como cualquier reacción adversa que:

- Ocasione la muerte.
- Pueda poner en peligro la vida.
- Exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente.
- Ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente.
- Constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento.

A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores. Así mismo, a efectos de su notificación se tratarán como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

Durante el año 2013 la mitad de las notificaciones fueron codificadas como "no graves" (n=57) y la otra mitad como "graves" (n= 56). A continuación se relacionan los medicamentos implicados en los casos que incluyen al menos una reacción adversa "grave", siguiendo la clasificación del anterior Real Decreto.

Tabla 5.- Relaciones adversas graves

Principio activo	RAM
TERIPARATIDA	Pancreatitis, fractura por compresión de la columna vertebral, leiomioma.
IPILIMUMAB VEMURAFENIB	Metástasis en SNC y hueso
TELAPREVIR	Pancreatitis aguda
ANAGRELIDA	Infarto agudo de miocardio
ADALIMUMAB	Neumonía, hipoestesia, mielitis, infección vírica del tracto respiratorio alto, hemangioma cerebral, parestesia, convulsión de gran mal.
METFORMINA	Fallo renal, vómitos, acidosis láctica, shock, bloqueo auriculoventricular.
BOCEPREVIR RIBAVIRINA PEGINTERFERON ALFA2B	Apendicitis
BENDAMUSTINA	
RITUXIMAB	Leucemia mielógena aguda
DRONEDARONA	Insuficiencia cardíaca congestiva
IBUPROFENO CLARITROMICINA	Diarrea, gastritis, náuseas, dispepsia, irritación de garganta, dolor en zona superior del abdomen
ACENOCUMAROL	
FENOFIBRATO	INR aumentado
BOCEPREVIR	Ascitis
CARBAMAZEPINA	
LENALIDOMIDA	Mareo, diplopía, alteración del equilibrio, erupción.
SUNITINIB	Hemofilia adquirida
INFLIXIMAB CICLOSPORINA AZATIOPRINA	Tuberculosis de ganglios linfáticos.
DABIGATRAN FULVESTRANT	Hemólisis
RIBAVIRINA PEGINTERFERON ALFA2A	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
VACUNA TRIPLE VIRICA VACUNA MENINGOCOCO	Celulitis en zona de inyección
DENOSUMAB	Hipersensibilidad, eritema, edema periférico, mareo, náuseas, vértigo
ÁCIDO PIPEMÍDICO	Edema de cara, dificultad respiratoria
PRAMIPEXOL	Acaloramiento, rubefacción, fenómeno on-off, síndrome de supresión de fármacos, malestar general, mareo, dolor en extremidad, ilusiones
IVABRADINA BISOPROLOL	Bradycardia
IDURSULFASA	Taquicardia supraventricular, pirexia, gastroenteritis, erupción, malestar general, infección bacteriana
IMATINIB	Trombocitopenia, toxicidad de médula ósea, crisis blástica en leucemia mielógena, gastroenteritis, sepsis, transformación de una leucemia mieloide crónica, respuesta terapéutica disminuida, fallo renal, derrame pleural, anemia
PREDNISONA	Nocardiosis

SIGUE TABLA DE PÁGINA ANTERIOR)

Principio activo	RAM
ACENOCUMAROL	Fibrilación auricular, asma, bronquitis, insuficiencia cardiaca, sobredosificación, evolución de enfermedad, disfunción del ventrículo izquierdo, evolución de enfermedad concomitante, parada cardiorrespiratoria
GABAPENTINA	Estado confusional, hipertransaminemia
OXALIPLATINO	Estenosis laríngea
BROMAZEPAM	
LORAZEPAM	Erupción maculopapular, prurito
ESCITALOPRAM	
LEVOTIROXINA	
SALMETEROL	
FLUTICASONA	Enfermedad celiaca
LEVODOPA	Bloqueo auriculoventricular, hemorragia, crisis hipertensiva, incontinencia urinaria
CARBIDOPA	
CEFOTAXIMA	Hipersensibilidad
IOBITRIDOL	Edema laríngeo
DESKETOPROFENO	Urticaria
VIRUS VARICELA	Queratitis, herpes simples oftálmico
LORAZEPAM	Dermatitis alérgica, prurito generalizado
TAMSULOSINA	Glaucoma de ángulo cerrado, síndrome del iris flácido
CIPROFLOXACINO	Flebitis, dolor, prurito y eritema en zona de inyección.
DESKETOPROFENO	
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	Agranulocitosis
LEVOFLOXACINO	
NAPROXENO	Púrpura trombocitopénica
DABIGATRAN	Anemia macrocítica
RIVAROXABAN	Anemia, hematoma intrabdominal
FLUCONAZOL	Eritema
SULFASALAZINA	Paniculitis, dolor abdominal
ALEMTUZUMAB	Gastroenteritis por Cryptosporidia

## 2. HEPATOTOXICIDAD POR PLANTAS MEDICINALES: EL CASO DE COPALCHI

Cada vez es mayor el número de personas que utilizan diversos preparados a base de plantas medicinales con fines preventivos o curativos. Este uso creciente está basado en la creencia de que los productos elaborados a partir de plantas son seguros e inocuos. Sin embargo, estos productos pueden contener principios activos con actividad farmacológica y pueden producir efectos adversos, interacciones y cualquier otro problema relacionado con su consumo individual o concomitante a la prescripción farmacológica.

La toxicidad asociada al uso de las plantas medicinales puede ser tanto aguda (ej: digitalis-efectos cardiotóxicos) como crónica (debilidad muscular por hipopotasemia al consumir laxantes antranoides como sen y cáscara sagrada). La gravedad varía mucho e incluyen desde reacciones alérgicas a daños cardiovasculares, hepáticos, renales, neurológicos y dermatológicos.

En relación a la hepatotoxicidad por plantas y suplementos dietéticos, existen dos revisiones publicadas en 2013:

- Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity<sup>1</sup>
- Hepatotoxic Botanicals - An Evidence-based Systematic Review<sup>2</sup>

El uso creciente de determinadas plantas con una supuesta actividad terapéutica sin control médico y riesgo de toxicidad grave comporta un problema de salud para la población que preocupa al Sistema Español de Farmacovigilancia. Recientemente el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña ha realizado una revisión de los datos de los riesgos asociados al uso de la planta medicinal copalchi, cuyos resultados se han publicado en su Boletín de enero - febrero 2014 ([http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/6\\_Recursos/Butlletins/Boletin\\_Farmacovigilancia/Documents/Arxiu/BFV\\_v12\\_n1e.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/6_Recursos/Butlletins/Boletin_Farmacovigilancia/Documents/Arxiu/BFV_v12_n1e.pdf))

### COLPALCHI: RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD DE UNA PLANTA MEDICINAL DE USO EN PACIENTES DIABÉTICOS

Copalchi es el nombre con el que se conoce la planta medicinal *Coutarea latiflora* (sinónimo de *Hintonia latiflora*). Es un arbusto originario de México y Colombia, del cual se utiliza la corteza del tallo por-

que contiene un glucósido heterósido (coutareósido) que ha mostrado una acción hipoglucemiante en ratas y conejos, y se usa popularmente como adyuvante en el manejo de la diabetes<sup>3</sup>. Sin embargo, se desconoce el mecanismo por el que ejerce su acción hipoglucemiante y su eficacia no está demostrada en humanos. Por contra, se han notificado y publicado casos que describen efectos adversos hepáticos y hematológicos graves atribuidos a su consumo. A este riesgo de toxicidad, hay que añadir el riesgo que supone el uso de esta planta en pacientes con diabetes sin control médico.

En el mercado hay múltiples preparados comerciales en forma de comprimidos, extractos y bolsas de infusión (CH-14 Copalchi Bellsolá, Copalchi Soria Natural, Colpachi Herbapresa Eladiet, Diasol-8 Bellsoláque...) que contienen copalchi solo o en combinación con otras plantas medicinales, y todos ellos se comercializan como complementos dietéticos a través de canales de distribución no sanitarios y páginas web<sup>4</sup>.

Aunque los productos que contienen copalchi se comercializan como complementos dietéticos, estos no se ajustan a la definición legal de complemento dietético<sup>5</sup> dado que se promueve su consumo por sus propiedades hipoglucemiantes y de utilidad terapéutica en el control de la glucemia y en el manejo de la diabetes. Así pues y de acuerdo con lo establecido en el artículo 8 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, la utilización de estos productos con finalidad de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica o metabólica, les confiere la clasificación de medicamento de uso humano y, por tanto, de acuerdo con la citada ley, deberían ser objeto de la preceptiva evaluación y autorización previa a su comercialización.

### TOXICIDAD HEPÁTICA DE LOS PRODUCTOS QUE CONTIENEN COPALCHI

En Francia se retiró en 1998 el producto Copaltra®, un preparado de plantas medicinales que contenía *Coutarea latiflora* y *Centaurium erythraea* a causa de su balance beneficio-riesgo desfavorable. El Sistema de Farmacovigilancia francés<sup>6</sup> recogió cinco casos de hepatitis asociado a este preparado y se publicó otro caso de hepatitis con ictericia<sup>7</sup>.

En España, se publicó una revisión de cinco casos de hepatotoxicidad aguda atribuida al consumo de copalchi y notificados en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H)<sup>8</sup>. En todos los casos se excluyeron otras causas de toxicidad hepática. El mecanismo por el que se produce la toxicidad hepática es desconocido, pero las características de los casos, en los que no se observaron manifestaciones de hipersensibilidad, sugieren una idiosincrasia metabólica.

#### NOTICIACIONES DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A COPALCHI RECIBIDAS EN EL SEFV\_H

Hasta noviembre de 2013, el SEFV-H ha recibido un total de 16 notificaciones de sospecha de reacciones adversas en los que está implicado el copalchi. De ellas, 14 describen trastornos hepáticos y las 2 restantes corresponden a casos de hemólisis, uno de ellos con rhabdomiólisis.

De los 14 casos de hepatitis notificados, 9 de ellos precisaron ingreso hospitalario. Los pacientes se recuperaron al suspender la administración de copalchi,

excepto un caso que tuvo un desenlace mortal. Respecto a los 2 casos en los que el paciente sufrió alteraciones hematológicas, uno de ellos precisó ingreso hospitalario y ambos se recuperaron al suspender la administración de copalchi.<sup>9,10</sup>

#### CONCLUSIÓN

Copalchi es una planta potencialmente hepatotóxica que pone especialmente en peligro la salud de los pacientes con diabetes.

Hay que sensibilizar a la población sobre los peligros que comporta el consumo de plantas como alternativa o complemento a los tratamientos farmacológicos, sin control médico, no sólo por la potencial toxicidad sino también porque puede interferir de forma negativa en el control de las enfermedades.

Es necesaria una legislación clara en relación con el mercado de plantas medicinales que facilite la adopción de medidas reguladoras orientadas a proteger la salud de la población, dado que en muchos casos se comercializan como suplementos dietéticos.

#### Bibliografía

1. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jan;37(1):3-17. doi: 10.1111/apt.12109. Epub 2012 Nov 5. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.12109/pdf> [Consultado: 07/07/2014]
2. Abdualmjid RJ, Sergi C. Hepatotoxic botanicals - an evidence-based systematic review. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(3):376-404. Disponible en: <http://ejournals.library.ualberta.ca/index.php/JPPS/article/view/17973/15135> [Consultado: 07/07/2014]
3. Especies vegetales con posible actividad hipoglucemiante (IV): Plantas procedentes de medicinas tradicionales americanas. *Panorama Actual del Medicamento* 2005; 29 (283): 373.
4. [www.fitoterapia.net](http://www.fitoterapia.net)
5. Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios. Disponible en: [www.boe.es/boe/dias/2009/10/09/pdfs/BOE-A-2009-16109.pdf](http://www.boe.es/boe/dias/2009/10/09/pdfs/BOE-A-2009-16109.pdf) [Consultado el 04/07/2014]
6. Vial T, Wurtz AS, Liautard C, Djezzar S. Hepatitis induced by herbal medicines: a report of 5 cases [abstract]. Presented at 6 th Annual Meeting of the European Society of Pharmacovigilance. Budapest, 28-29 de septiembre de 1998.
7. Wurtz AS, Vial T, Isoard B, Saillard E. Possible hepatotoxicity from Copaltra, an herbal medicine. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 941.
8. Bruguera M0, Herrera S, Lázaro E, Madurga, M, Navarro M, De Abajo FJ. Hepatitis aguda asociada al consumo de Copalchi. A propósito de 5 casos. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30(2):66-8.
9. Roca B. Rhabdomyolysis and hemolysis after use of *Coutarea latiflora*. *Am J Med* 2003; 115: 677
10. Etxagibel A, Julià MR, Brotons A, Company MM, Dolz C. Drug-induced hepatitis superimposed on the presence of anti-SLA antibody: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2008, 2:25

### 3. NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD DE LA AEMPS ABRIL-DICIEMBRE 2013

#### DERIVADOS ERGÓTICOS Y RIESGO DE FIBROSIS Y ERGOTISMO: RESTRICCIÓN DE INDICACIONES

Tras la revisión del balance beneficio-riesgo de estos medicamentos como consecuencia de la aparición de fibrosis y ergotismo, se suprimen las siguientes indicaciones hasta ahora aprobadas para dihidroergocriptina (no comercializado en España), dihidroergocristina (Clinadil<sup>®</sup>, Diemil<sup>®</sup>, Diertine<sup>®</sup>), dihidroergotoxina (Hydergina<sup>®</sup>), dihidroergotamina (Tonopan<sup>®</sup>) y nicergolina (Sermión<sup>®</sup>, Varson<sup>®</sup>):

- Tratamiento sintomático de alteraciones cognitivas y neurosensoriales crónicas en el anciano.
- Tratamiento coadyuvante de claudicación intermitente en enfermedad arterial oclusiva periférica.
- Tratamiento coadyuvante del síndrome de Raynaud.
- Tratamiento sintomático en insuficiencia venolinfática.
- Tratamiento coadyuvante en la disminución de la agudeza visual y alteraciones del campo visual, presumiblemente de origen vascular.
- Retinopatías agudas de origen vascular.
- Profilaxis de migraña.
- Hipotensión ortostática.

Se recomienda a los profesionales sanitarios no utilizar estos medicamentos en las indicaciones especificadas y revisar los tratamientos actualmente en curso con objeto de valorar otras alternativas terapéuticas si ello fuese necesario.

Queda suspendida la comercialización del medicamento Hydergina<sup>®</sup> comprimidos y solución-gotas (dihidroergotoxina), puesto que todas sus indicaciones han quedado suprimidas.

#### AGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN CORTA EN OBSTETRICIA: RECOMENDACIÓN DE RESTRICCIONES DE USO

La revisión de la seguridad de dichos medicamentos derivada de la identificación de casos graves, algunos de ellos mortales, de reacciones adversas cardiovasculares, concluyó que su administración

parenteral sigue manteniendo un balance beneficio-riesgo favorable en tocolisis no complicada y determinadas urgencias obstétricas. Sin embargo la administración oral y rectal presenta actualmente un balance beneficio-riesgo desfavorable, por lo que se suspenderán en la Unión Europea las autorizaciones de comercialización de dichos medicamentos.

En España el principio activo afectado es ritodrina (Pre-par<sup>®</sup>), cuya presentación en comprimidos únicamente está autorizada para indicaciones obstétricas, por lo que queda suspendida su comercialización. Por tanto, la única presentación que queda disponible en España a partir de esa fecha es Pre Par<sup>®</sup> 10 mg/ml 3 ampollas de 5 ml.

#### KETOCONAZOL DE ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA (COMPRIMIDOS): SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Se ha suspendido la autorización de comercialización en la Unión Europea de los medicamentos de administración oral que contienen ketoconazol, debido al riesgo de alteraciones hepáticas, que si bien son reacciones adversas conocidas, la incidencia y gravedad con ketoconazol es mayor con respecto a otros antifúngicos disponibles.

Excepcionalmente y de forma individualizada para cada paciente, se podrá solicitar desde los hospitales ketoconazol oral mediante el procedimiento de suministro de medicamentos en situaciones especiales.

Esta recomendación no afecta a los medicamentos con ketoconazol de administración tópica por lo que pueden seguir utilizándose según las condiciones de uso de su ficha técnica.

#### SOLUCIONES INTRAVENOSAS DE HIDROXIETIL-ALMIDÓN: RESTRICCIONES DE USO

Sobre el uso de las soluciones para perfusión intravenosa que contienen hidroxietil-almidón (Hemohes<sup>®</sup>, HES hipertónico Fresenius<sup>®</sup>, Isohes<sup>®</sup>, Plasmavolume<sup>®</sup>, Volulyte<sup>®</sup>, Voluven<sup>®</sup>) la AEMPS recomienda:

No emplear en pacientes con sepsis, quemados o

en estado crítico, debido a un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal y un aumento de la mortalidad.

No emplear durante más de 24 horas y siempre realizando posteriormente un seguimiento de la función renal durante al menos 90 días.

Pueden resultar beneficiosas en pacientes con hipovolemia causada por hemorragia aguda cuando el tratamiento con expansores plasmáticos de tipo cristaloides no se considera suficiente, respetando las contraindicaciones y precauciones de uso.

#### **ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS: CONCLUSIONES DE LA REVISIÓN DEL RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO**

La revisión europea sobre el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) asociado a los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) ha concluido que este riesgo es pequeño como norma general, siendo menor en aquellos que contienen levonorgestrel, noretisterona o norgestimato como progestágenos.

Hasta que la Comisión Europea emita una decisión vinculante, la AEMPS recomienda:

- Valorar los factores de riesgo conocidos para el TEV, ya que estos pueden variar o aparecer a lo largo del tratamiento e informar a las mujeres sobre el riesgo de TEV, sus factores condicionantes y sobre los posibles signos y síntomas que pudiesen aparecer.
- Considerar el medicamento más adecuado al iniciar el uso de AHC.
- Realizar un seguimiento adecuado, vigilando la posible aparición de signos o síntomas indicativos de TEV, en particular durante el periodo de mayor riesgo (primer año de uso o reinicio después de 4 semanas o más sin utilizar un AHC).

#### **MEDICAMENTOS SOMETIDOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL DE SU SEGURIDAD ( ▼ )**

Se deben considerar prioritarios para la notificación de sospechas de reacciones adversas los medicamentos que:

- contienen principios activos nuevos,
- de origen biológico, de reciente autorización
- requieren datos o estudios adicionales posteriores a su autorización.
- La lista de estos medicamentos se puede consultar en la página web de la AEMPS en la sección CIMA así como en la siguiente dirección web: [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento\\_adicional.htm#lista\\_europea](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#lista_europea)

*tosUsoHumano/seguimiento\_adicional.htm#lista\_europea*

- Irán identificados con un triángulo negro invertido ▼ y una leyenda indicando que el medicamento está sujeto a seguimiento adicional, los cuales constarán en su ficha técnica, en el prospecto y en los materiales informativos que elaboren los laboratorios farmacéuticos. Este triángulo negro que se empleará en toda la Unión Europea sustituye al triángulo amarillo empleado en España ▲.

#### **METOCLOPRAMIDA: RESTRICCIONES DE USO, ACTUALIZACIÓN DE INDICACIONES Y POSOLOGÍA**

Finalizada la revisión del balance beneficio-riesgo de metoclopramida en sus indicaciones autorizadas, motivada por el riesgo de efectos neurológicos y cardiovasculares, se recomienda:

- No utilizar metoclopramida en niños menores de 1 año.
- Restringir su uso en niños y adolescentes de 1 a 18 años como segunda línea de tratamiento en prevención de náuseas y vómitos retardados en quimioterapia y en tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios.
- Restringir su uso en pacientes adultos para prevención y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (retardados), radioterapia, cirugía y migraña.
- Limitar la duración del tratamiento a un máximo de 5 días.
- Limitar la dosis máxima a 0,5 mg por kg de peso en 24 horas.
- Se recomienda asimismo revisar el tratamiento de los pacientes que utilizan metoclopramida de forma habitual.

#### **PREPARADOS DE HIERRO DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA Y REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD: NUEVAS RECOMENDACIONES**

Se han revisado las reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes que habían recibido hierro intravenoso, en particular en mujeres embarazadas, en la que se han incluido los siguientes medicamentos comercializados en España: hierro-carboximaltosa (Ferinject®), hierro-dextrano (Cosmofer®), hierro-isomaltosido (Monoferro®), hierro-sacarosa (Feriv®, Fermed®, Hierro Sacarosa Normon®, Hierro Sacarosa FME®, Venofer®).

El resultado es un balance beneficio-riesgo favorable aunque se deben establecer medidas específicas para la identificación temprana y el tratamiento.

to inmediato de las reacciones alérgicas, por lo que la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Los preparados de hierro de administración intravenosa, sólo deben utilizarse en lugares con acceso inmediato a medidas de tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad.
- Vigilar al paciente al menos durante 30 minutos después de la administración, no recomendándose la administración de dosis de prueba.
- Utilizar durante el embarazo únicamente en casos necesarios, reduciéndose su uso al segundo y tercer trimestre de embarazo.

#### **CODEÍNA: RESTRICCIONES DE USO COMO ANALGÉSICO EN PEDIATRÍA**

Tras conocerse casos graves, algunos de ellos mortales, asociados a la administración de codeína en niños para el tratamiento sintomático del dolor, se recomiendan las siguientes restricciones:

- La codeína está indicada únicamente para el tratamiento del dolor agudo moderado en niños mayores de 12 años para los que no se considere adecuado el uso de ibuprofeno o paracetamol como único analgésico.
- El uso de codeína se contraindica tras la amigdalectomía o adenoidectomía en menores de 18 años que sufran apnea obstructiva del sueño. Deberá usarse con precaución en mayores de 12 años que presenten compromiso de la función respiratoria o que hayan sido sometidos a cirugías extensas.

En lo que respecta al uso de codeína como antitusígeno en niños, se va a proceder a revisar los datos disponibles y el impacto en su relación beneficio-riesgo. Mientras esto no finalice, se recomienda seguir las mismas limitaciones.

#### **DICLOFENACO Y RIESGO CARDIOVASCULAR: RESTRICCIONES DE USO**

Después de la revisión de todos los datos disponibles sobre el riesgo cardiovascular asociado al uso de diclofenaco se recomienda:

- No utilizar diclofenaco en pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
- En caso necesario, utilizarlo con especial precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, revisando periódicamente la nece-

sidad del tratamiento y sus beneficios obtenidos.

- Para todos los pacientes, utilizar la dosis más baja posible y la duración del tratamiento más corta posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

#### **RETIGABINA▼(Trobal®): RESTRICCIÓN DE SU INDICACIÓN TRAS LA NOTIFICACIÓN DE CASOS DE PIGMENTACIÓN OCULAR Y CUTÁNEA**

Retigabina es un antiepiléptico indicado para el tratamiento complementario de las crisis epilépticas parciales fármaco-resistentes con o sin crisis generalizadas en adultos mayores de 18 años. Se han notificado casos de pigmentación azulada del tejido ocular, piel, uñas y labios en pacientes que se encontraban participando en varios estudios a largo plazo con retigabina.

- Retigabina pasa a estar indicada sólo cuando otros tratamientos hayan resultado inadecuados o no hayan sido tolerados por el paciente.
- Se recomienda evaluar la relación beneficio-riesgo en los pacientes en tratamiento.
- Los pacientes en tratamiento con retigabina deberán someterse a un control oftalmológico al inicio del tratamiento y cada 6 meses. Si se detectan cambios en la visión o aparece pigmentación retiniana, se deberá interrumpir el tratamiento a menos que no existan otras opciones terapéuticas.

#### **MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ACETATO DE CIPROTERONA EN COMBINACIÓN CON ETINILESTRADIOL. ACTUALIZACIÓN DE SUS CONDICIONES DE AUTORIZACIÓN**

La relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol se mantiene favorable para el tratamiento del hirsutismo y/o del acné andrógeno-dependiente moderado o severo que no responda a tratamientos tópicos y antibioterapia. En España están comercializadas las siguientes especialidades: Diane 35®, acetato de ciproterona/etinilestradiol Sandoz, Dialider®, etinilestradiol/ciproterona Gineservice y Gyneplen®.

Puesto que dichos medicamentos actúan como anticonceptivos hormonales, no deben administrarse junto con otros anticonceptivos hormonales, ya que esto incrementaría el riesgo de tromboembolismo venoso.

# BOLETÍN DEL CENTRO AUTONÓMICO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA RIOJA

Septiembre 2014. Volumen 19. Número 1. [www.riojasalud.es](http://www.riojasalud.es)

## **CALCITONINA: SUSPENSIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN DE LOS PREPARADOS INTRANASALES Y RESTRICCIÓN DEL USO DE LOS PREPARADOS INYECTABLES A TRATAMIENTOS DE CORTA DURACIÓN**

Tras obtener un resultado negativo en el estudio del balance beneficio-riesgo por el riesgo de tumores asociados al uso de calcitonina, se retiran del mercado los medicamentos de administración intranasal que contienen este principio activo.

Los preparados inyectables deben utilizarse durante periodos cortos de tiempo a la dosis mínima eficaz, siendo sus indicaciones autorizadas:

- Prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina.
- Tratamiento de la enfermedad de Paget cuando no se pueden utilizar otros tratamientos alternativos o estos han resultado ineficaces. Tratamiento de hipercalcemia por cáncer.

Se puede ampliar la información de todas las notas informativas en la página web de la AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm>

## **REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS QUE DEBEN SER NOTIFICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA**

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

- Reacciones adversas ocasionadas por medicamentos con principios activos autorizados en los últimos cinco años.
- Reacciones adversas graves, es decir, que ocasionen la muerte o pongan 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.

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

### **CENTRO AUTONÓMICO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE LA RIOJA**

C/ Obispo Lepe, 6. Edificio CARPA (Centro de Alta Resolución San Millán) 26071 LOGROÑO

Tel.: 941 29 99 29. Fax: 941 29 61 34

e-mail: [farmacovigilancia@riojasalud.es](mailto:farmacovigilancia@riojasalud.es)



GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE SANIDAD SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

Gobierno de La Rioja  
[www.larioja.org](http://www.larioja.org)

