

# BOLETÍN

Número cuarenta y ocho. Diciembre 2019. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

## SUMARIO

### 1. BIG DATA Y FARMACOVIGILANCIA

### 2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- TRAMADOL E HIPO
- TOXICIDAD DEL TRACTO URINARIO INFERIOR ASOCIADA A USO RECREATIVO DE KETAMINA

### 3. ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

## BIG DATA Y FARMACOVIGILANCIA

La búsqueda del término *big data* en internet origina más de 7.800 millones de resultados, lo que da una idea de su popularidad. En términos de salud, *big data* se refiere al vasto y creciente volumen de información médica computerizada, disponible en forma de registros electrónicos de salud, datos administrativos o datos de demandas de asistencia, registros de enfermedades y registros de medicamentos (véase figura 1). Este tipo de datos, generalmente, se recopila rutinariamente durante los procesos administrativos y la práctica clínica, por diferentes profesionales de la salud: desde médicos que registran el historial médico de sus pacientes, recetan medicamentos u órdenes de dispensación a farmacéuticos, que registran dichas prescripciones.

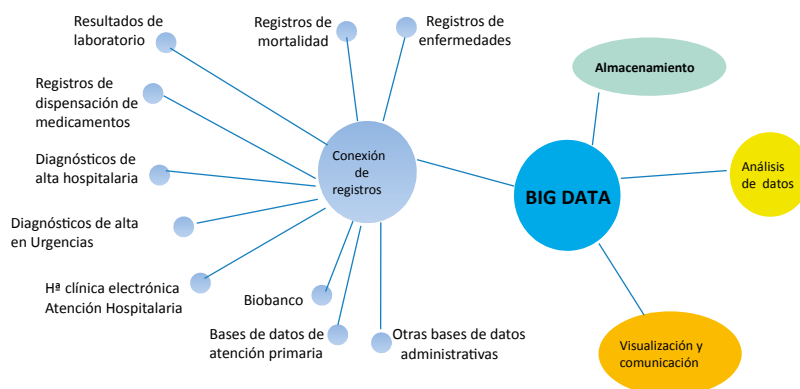


Figura 1. Componentes del *big data* junto con las acciones que pueden ser tomadas (Modificada de Trifiró G (Drug Saf 2018: 41:143)

La vigilancia de la seguridad de los medicamentos no es ajena a la moda del *big data* y por una parte, se dispone actualmente de bases de datos con millones de casos de sospechas de reacciones adversas (RA) a medicamentos (FEDRA, EudraVigilance, Vigibase-OMS, FAERS-FDA, entre otras). Por otra parte, los antes mencionados registros electrónicos de la atención a los pacientes, han generado otro tipo de bases de datos, entre las que citar la CPRD (*Clinical Practice Research Datalink*) del Reino Unido y a nivel local se puede considerar que la creación de la herramienta OBI (Osakidetza *Business Intelligence*) puede ser de utilidad para explotar la vasta información acumulada por Osakidetza). Finalmente, los registros de enfermedades, prescripciones de medicamentos, registros de mortalidad etc., disponibles en muchos países, constituyen también otro tipo de bases de datos.

Desde la óptica de la farmacovigilancia, las bases de datos con registros de casos de sospechas de RA, tipo EudraVigilance, buscan un triple objetivo: detección temprana de posibles señales de seguridad de medicamentos, monitorización continua y evaluación de potenciales problemas de seguridad de medicamentos y ayuda (a las Agencias Regulatoras) en el proceso de toma de decisiones. En este sentido, el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA, tras analizar los casos registrados en EudraVigilance y en la literatura, aprobó la inclusión en la ficha técnica de vildagliptina de la reacción adversa penfigoide bulloso (1). Por otra parte, las bases de datos tipo CPRD, con registros de actividad clínica, además de con otras finalidades, también han sido utilizadas en farmacovigilancia. Un estudio en CPRD identificó 20.074 mujeres embarazadas que habían recibido la vacuna de la

tosferina, y se comparó con un grupo control histórico de no vacunadas, no encontrándose evidencia de aumento de riesgo de muerte fetal intraútero, ni de otros acontecimientos graves que pueden ocurrir de forma natural en el embarazo (eclampsia, hemorragia, sufrimiento fetal, placenta previa, bajo peso al nacer etc.) (2). Por último, las bases de datos con registros han servido también en farmacovigilancia. Por citar un ejemplo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), el 9/10/2018 informaba que el PRAC de la EMA, tras evaluar dos estudios, que combinaban datos de dos bases danesas (Registro de cáncer y Registro de prescripciones), señalaba que el uso prolongado de hidroclorotiazida podía aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico (3).

A pesar de lo anterior, debemos ser cautos en la interpretación de la información de farmacovigilancia proporcionada por cualquier estudio basado en *big data*. Por una parte, las bases de datos, tipo

1. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-28-november-1-december-2016\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-28-november-1-december-2016_en.pdf)

EudraVigilance, acumulan sospechas, no diagnósticos de asociación inequívocos; además, la calidad de la información de los casos es diversa y los análisis de desproporción cuantitativa que proporciona, pueden obnubilar, con la falsa tranquilidad de la estadística. Finalmente, la Nota de la AEMPS respecto a hidroclorotiazida deja al médico confuso respecto a lo que debe hacer en términos de prescripción.

En conclusión, un enfoque racional respecto a la utilización de *big data* en farmacovigilancia puede ser no tomar cada estudio, o cada base de datos, por separado, sino considerar la necesidad de combinarla con otras fuentes de datos, entre las que no pueden faltar los datos primarios de los ensayos clínicos, el análisis cualitativo de casos de RA espontáneos bien documentados, que ha sido la piedra angular de muchas de las decisiones reguladoras de seguridad tomadas en el pasado.

2. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2014;349:g4219

3. [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI\\_MUH\\_FV-13-2018-HCTZ.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-13-2018-HCTZ.htm)

## NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

### TRAMADOL E HIPO

En la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, se ha recibido un caso de hipo asociado a tramadol.

#### Caso

Se trata de un hombre de 39 años. AP: Asma bronquial leve intermitente, en tratamiento con Symbicort® a demanda. Por presentar dolor en hombro derecho comienza tratamiento con Zaldiar® 1 comp/8h (tramadol+paracetamol), desde 27/03/2019 hasta 03/04/2019. Posteriormente, por persistencia del dolor, se le sustituye por Enanplus® 1 comp/8h (tramadol+dexketoprofeno), desde 03/04/2019 hasta el 06/04/2019. El 04/04/2019 comienza con hipo. El hipo era persistente, aunque los primeros días le dejaba dormir; más adelante, lo presentaba también por la noche, motivo por el que ingresa el 09/04/2019. Además, le provocaba vómitos alimenticios de escasa cuantía y no presentaba otra sintomatología. TAC Tórax: normal. TAC abdomen-pelvis: cambios de hígado graso. Mielolipoma suprarrenal derecho. Durante el ingreso es tratado con baclofeno con desaparición del hipo. Se concluye que la causa probable del hipo fue el tramadol.

#### Comentario

El hipo son contracciones involuntarias súbitas del diafragma y, en muchos casos, de la musculatura intercostal, seguidas de un cierre brusco de la glotis. El aire golpea la glotis cerrada y produce el característico sonido del hipo. El hipo suele ser benigno y auto-limitado. Generalmente comienza sin una razón específica y desaparece en pocos minutos. Breves episodios de hipo son comunes en individuos sanos después de una comida abundante, ingesta de bebidas alcohólicas, o un sobresalto repentino (1).

La clasificación del hipo se basa en su duración: ataque agudo (< 48h), hipo persistente (> 2 días) e hipo intratable (> 1 mes) (2). El hipo persistente puede ser debido a un proceso patológico u orgánico subyacente. El hipo intratable generalmente es indicativo de una enfermedad orgánica grave y si no se trata puede causar molestias graves, depresión, incapacidad e incluso la muerte (1). El arco reflejo del hipo está compuesto por tres componentes: a) una rama aferente que incluye los nervios frénico, vago y simpático, b) la unidad central del hipo, que incluye el centro respiratorio, núcleos del nervio frénico, formación reticular y el hipotálamo, c) una rama eferente que transporta fibras motoras al diafragma y a los músculos intercostales.

El hipo puede ser idiopático, orgánico, psicógeno y causado por fármacos. Los fármacos más frecuentemente implicados son: ben-

#### Se recomienda la notificación de RAM a través de Osabide Global:

- Queda en la Hª Clínica
- Supone menor carga adicional de trabajo

zodiacepinas, corticoides, opioides, sulfonamidas, cisplatino y agonistas dopaminérgicos.

El tramadol es un analgésico opioide de acción central indicado en el tratamiento del dolor moderado a intenso, tales como dolor debido a cirugía o traumatismo y tumores.

La asociación entre tramadol e hipo es rara. En su ficha técnica no se describe el hipo entre sus reacciones adversas. Una búsqueda en PubMed, con los descriptores *tramadol and hiccups*, ha encontrado dos publicaciones (3). En la primera, se trata de 2 casos en los que el hipo aparece a las 1-2 horas de tomar el tramadol y desaparece tras su retirada y la administración de baclofeno. La segunda publicación, es un estudio multicéntrico, doble ciego, en el que se comparó la eficacia analgésica del tramadol IV frente a la morfina IV, en el dolor post-operatorio. Se observó una alta incidencia de efectos adversos gastrointestinales con ambos tratamientos que consistieron principalmente en náuseas, sequedad de boca, dispepsia e hipo (4).

Por otra parte, varios artículos describen el hipo asociado con opioides (5,6). Se describen dos casos de hipo persistente con morfina intratecal, en ambos casos el hipo apareció a las 12 horas después de iniciar el tratamiento con morfina y se resolvió al sustituir la morfina por hidromorfona (7,8).

El mecanismo por el que el tramadol podría causar hipo es desconocido. Se ha descrito que el arco reflejo del hipo está regulado por neurotransmisores centrales (serotonina, dopamina, GABA) y periféricos (epinefrina, norepinefrina, acetilcolina, e histamina) (1). El tramadol es una mezcla racémica de dos enantiómeros. El *cis*-enantiómero se une al receptor opioide  $\mu$  e inhibe la re-captación de serotonina. Esta inhibición podría estimular el componente central del arco reflejo del hipo, mientras que la estimulación del receptor opioide  $\mu$  disminuye la liberación del GABA, y por tanto aumenta la liberación de dopamina. El *trans*-enantiómero del tramadol inhibe la re-captación de norepinefrina y estimula los receptores  $\alpha_2$ .

Por lo tanto, el aumento de la norepinefrina podría también estimular el componente central del arco reflejo del hipo y podría provocar contracciones del músculo esquelético, incluido el diafragma (3).

En EudraVigilance, hay 49 casos; 40 casos para tramadol, 7 para tramadol+paracetamol y 3 para tramadol+dexketoprofeno (un caso recibió tramadol+paracetamol y tramadol+dexketoprofeno).

Las características de los casos se describen en la tabla 1. 35 (71,4%) casos fueron hombres. En 16 casos (32,6%) se consideró el hipo grave. La latencia media hasta la aparición del hipo fue de 1,7 a 2,4 días. En el grupo del tramadol sin asociaciones, el 50 % de los pacientes se recuperaron.

**Tabla 1. Características generales de los casos de hipo asociados con tramadol en EudraVigilance.**

Fármaco	Casos (n°)	Sexo (M/F)	Edad (años) media ± DE	Latencia (días) media ± DE	Desenlace	grave (n°)
Tramadol	40	28M, 12F	50,4±18,1	2,4 ± 4,5	Recuperado 50% (20/40) No recuperado 22,5% (9/40), Desc. 27,5% (11/40)	13
Tramadol + paracetamol	7*	5M, 2F	46,2±19,9	3,0 ± 3,4	Recuperado 71,4% (5/7) No recuperado 14,3% (1/7), Desc. 14,3% (1/7)	3
Tramadol +dexketoprofeno	3*	3M	34,3±6,4	1,7 ± 0,7	Recuperado 66,7% (2/3), desc. 33,3% (1/3)	1

\* un caso recibió ltramadol+paracetamo y tramadol+dexketoprofeno

Por otra parte, el análisis de desproporcionalidad [*reporting odds ratio* (ROR)] en las bases de datos de farmacovigilancia, FEDRA, WHO, EudraVigilance muestra una señal entre la exposición a tramadol e hipo, es decir el hipo se notifica relativamente con más frecuencia con tramadol que con el resto de fármacos (tabla 2).

**Tabla 2. Reporting odds ratio (ROR) para la asociación hipo y tramadol en FEDRA, WHO-Vigibase, EudraVigilance.**

Base de Datos	Fármaco	N° casos	ROR (95% CI)
FEDRA	Tramadol (incluido asociaciones)	9	2,36 (1,21-4,60)
	Tramadol + paracetamol	6	-
	Tramadol+ Dexketoprofeno	1	-
WHO-Vigibase	Tramadol	93	1,1 (0,9-1,4)
	Tramadol + paracetamol	91	3,1 (2,6-3,9)
	Tramadol+ dexketoprofeno	3	5,8 (1,9-18,1)
EudraVigilance	Tramadol	40	3,82 (2,70-5,22)
	Tramadol + paracetamol	7	2,67 (1,27-5,62)
	Tramadol+dexketoprofeno	3	13,95 (4,48-43,42)

**En conclusión,** aunque el hipo debido a tramadol es una reacción adversa rara, los profesionales sanitarios deben ser conscientes de esta posible asociación. El hipo debería incluirse en las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas que contienen tramadol. En 2015, el Centro de Farmacovigilancia de Países Bajos, Lareb, evaluó el riesgo de hipo con tramadol y sacó las mismas conclusiones.

- Nausheen F, Mohsin H, Lakhan SE. Neurotransmitters in hiccups. Springerplus. 2016 Aug 17;5(1):1357.
- Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(9):1037-50.
- Panchal R, Bhutt V, Anovadiya A, Purohit B, Dekhaiya F, Goswami N. Tramadol-Induced Hiccups: A Report of Two Cases. Drug Saf Case Rep. 2018;5(1):3
- Vickers MD, Paravicini D. Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery. Eur J Anaesthesiol. 1995;12(3):265-71.

- Wilcox SK. Persistent hiccups after slow-release morphine Palliat Med. 2005;19(7):568-9.
- Lauterbach EC. Hiccup and apparent myoclonus after hydrocodone: review of the opiate-related hiccup and myoclonus literature. Clin Neuropharmacol. 1999 Mar-Apr;22(2):87-92. Review.
- Loomba V, Gupta M, Kim D. Persistent hiccups with continuous intrathecal morphine infusion. Clin J Pain. 2012;28(2):172-4
- Ruan X, Couch JP, Shah R, Wang F, Liu HN. Persistent hiccup associated with intrathecal morphine infusion pump therapy. Am J Phys Med Rehabil. 2007;86(12):1019-22.

## TOXICIDAD DEL TRACTO URINARIO INFERIOR ASOCIADA A USO RECREATIVO DE KETAMINA

En la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco se han recibido 5 casos de síntomas del tracto urinario inferior asociados a ketamina, durante el uso recreativo. Las características de los pacientes se describen en la tabla 1.

**Tabla 1. Características de los casos**

N° Caso	Edad (años)	Sexo	Consumo otras drogas	Consumo Ketamina (años)	Dosis Ketamina	Reacción adversa
16/24304	32	H*	SI	17	1-2 g/día	polaquiuria, disuria, sensación de llenado, dolor, hematuria
16/24305	42	H	SI	7	6 g/día	polaquiuria, nocturia, hematuria, disuria
16/24326	34	H	SI	1	Desc.	urgencia miccional, dolor uretral, disuria
16/24327	34	H	SI	6	2,5 g/día	urgencia miccional, sensación de micción incompleta, flujo de orina disminuido
16/24333	25	H	SI	13	3-4 g/día	urgencia miccional, polaquiuria

\*H hombre

## Comentario

La ketamina es un derivado de la fenciclidina, sintetizado a principios de los años 60, para la inducción y mantenimiento de la anestesia. Produce sedación, amnesia y marcada analgesia, con mínimos efectos a nivel cardiovascular y pulmonar. A nivel clínico, generalmente se administra por vía intravenosa o intramuscular (1).

El uso recreativo de ketamina comenzó en la década de los 90, debido a su conocido efecto disociativo, que causa alucinaciones, sinestesia, despersonalización-desrealización y alteraciones en las percepciones corporales (1). Sin embargo, este uso ha ido aumentando con los años, debido a una percepción errónea de ser menos nociva y con un potencial adictivo menor que otras drogas, como la cocaína, debido a su acción corta, todo ello combinado con su precio relativamente barato y su fácil acceso. En Reino Unido, el uso entre adultos de 16 a 24 años, aumentó de 1,9% en 2008/09 a 2,9% en 2018/19, con un aumento particularmente grande entre 2016/17 y 2017/18 (1,3% a 3,1%, respectivamente) (2). En la CAPV, los últimos datos disponibles son de la encuesta de adicciones de 2017 e indican una prevalencia de consumo entre 0,1% y 0,3% (3).

Los efectos tóxicos genitourinarios de ketamina se describieron por primera vez en 2007, a raíz de la publicación de dos series de casos en Ontario (4) y Hong Kong (5). Se trataba de adultos jóvenes con abuso prolongado de ketamina, que presentaban síntomas del tracto urinario inferior (STUI) incluyendo disuria, urgencia miccional, polaquiuria y hematuria, características típicas de la cistitis asociada a ketamina (4). La toxicidad está relacionada con la frecuencia y tiempo de consumo. En un estudio, las personas que tenían un consumo de más de 2 años o más de 3 veces/semana presentaron STUI (6). Aunque los síntomas pueden aparecer a los pocos días del consumo, la gravedad de los mismos suele aparecer a los 12 meses, incluso pueden persistir un año después de su retirada. En cuanto a la dosis de ketamina, en un estudio una dosis media de 2,6 g/día mostró una asociación significativa con los STUI (7), mientras que en otro estudio una dosis media de 2,2g/día no (8). En general, es difícil recoger con precisión la dosis de ketamina, porque los consumidores no tienen una cantidad fija de consumo y tienden a cambiar la frecuencia y cantidad, de vez en cuando.

El mecanismo de la lesión del tracto urinario no está claro. Se han postulado diferentes mecanismos (9): (i) La alta concentración de ketamina y de sus metabolitos (norketamina e hidroxinorketamina) en la orina podrían causar efectos tóxicos directos sobre la mucosa del tracto urinario inferior, produciendo irritación

Se recomienda la notificación de RAM a través de Osabide Global:

- Queda en la Hª Clínica
- Supone menor carga adicional de trabajo

significativa de la vejiga y cistitis, después de un contacto prolongado. La presencia de necrosis papilar renal en algunos consumidores crónicos y de altas dosis de ketamina, podría ser debido a efectos tóxicos irreversibles en las células intersticiales de la papila, llevando a fibrosis intersticial, daño estructural e insuficiencia renal crónica. (ii) Los metabolitos de la ketamina inducirían daño en la microvasculatura de la vejiga, lo que llevaría a isquemia y fibrosis. (iii) Una reacción autoinmune del urotelio y de la submucosa vesical. (iv) Bacteriuria, aunque en la mayoría de las cistitis por ketamina los pacientes tienen urocultivos negativos, un estudio publicado recientemente, muestra que el 30% de los pacientes presentaron infección del tracto urinario, donde *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis* eran las bacterias más frecuentemente identificadas (10).

En cuanto al tratamiento, el único efectivo es el abandono del consumo de ketamina en fases iniciales. Los tratamientos utilizados incluyen anticolinérgicos (ej. solifenacina, tolterodina), AINE y esteroides. También se utilizan instilaciones vesicales de ácido hialurónico, que mejora los síntomas, especialmente en términos de alivio del dolor de vejiga, frecuencia miccional, y hematuria. El ácido hialurónico puede inhibir la adherencia de complejos inmunes, mejorar la cicatrización del tejido conectivo, reconstruir la capa dañada de glicosaminoglicanos del urotelio y mejorar su función de barrera en estos pacientes. Otro tratamiento incluye la administración intravesical de toxina botulínica serotipo A que puede mejorar la frecuencia urinaria, nocturia, dolor y capacidad vesical. Sin embargo, debido a la relativa invasividad del procedimiento, solo se suele administrar después del fracaso del ácido hialurónico. La intervención quirúrgica (cistectomía, cirugía mayor de reconstrucción), estaría indicada en pacientes en fases avanzadas, caracterizadas por fibrosis de la pared de la vejiga, contractura, hidronefrosis, y posiblemente acompañada de insuficiencia renal (11).

En conclusión, los síntomas del tracto urinario inferior asociados al uso recreativo de ketamina, deben ser identificados por los profesionales sanitarios en fases precoces, para evitar daños irreversibles, incluso aunque los datos de consumo parezcan bajos en la CAPV.

1. Sassano-Higgins S, Baron D, Juarez G, Esmaili N, Gold M. A review of ketamine abuse and diversion. *Depress Anxiety*. 2016;33:718-27
2. UK Home Office, Gov.UK. Drugs Misuse: Findings from the 2018/19 Crime Survey for England and Wales [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/832533/drug-misuse-2019-hosb2119.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/832533/drug-misuse-2019-hosb2119.pdf)
3. Encuesta sobre adicciones en Euskadi 2017 [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/adicciones\\_euskadi\\_drogas/es\\_def/adjuntos/Euskadi-y-Drogas-2017.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/adicciones_euskadi_drogas/es_def/adjuntos/Euskadi-y-Drogas-2017.pdf)
4. Shahani R, Streutker C, Dickson B, Stewart RJ. Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology*. 2007;69(5):810-2.
5. Chu PS, Kwok SC, Lam KM, Chu TY, Chan SW, Man CW, Ma WK, Chui KL, Yiu MK, Chan YC, Tse ML, Lau FL. 'Street ketamine'-associated bladder dysfunction: a report of ten cases. *Hong Kong Med J*. 2007;13(4):311-3.
6. Mak SK, Chan MT, Bower WF, Yip SK, Hou SS, Wu BB, Man CY. Lower urinary tract changes in young adults using ketamine. *J Urol*. 2011;186(2):610-4.

7. Tam YH, Ng CF, Pang KK, Yee CH, Chu WC, Leung VY, Wong GL, Wong VW, Chan HL, Lai PB. One-stop clinic for ketamine-associated uropathy: report on service delivery model, patients' characteristics and non-invasive investigations at baseline by a cross-sectional study in a prospective cohort of 318 teenagers and young adults. *BJU Int*. 2014;114(5):754-60
8. Chen IC, Lee MH, Chen WC, Hu TC, Lin HY. Risk Factors of Lower Urinary Tract Syndrome among Ketamine Users. *Low Urin Tract Symptoms*. 2018;10(3):281-286.
9. Wei YB, Yang JR, Yin Z, Guo Q, Liang BL, Zhou KQ. Genitourinary toxicity of ketamine. *Hong Kong Med J*. 2013;19(4):341-8.
10. Liu W, Wu W, Wei Y, Wu J, Li T, Zhu Q, Ye L, Hong F, Gao Y, Yang J. Epidemiologic characteristics and risk factors in patients with ketamine-associated lower urinary tract symptoms accompanied by urinary tract infection: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15943
11. Ou YL, Liu CY, Cha TL, Wu ST, Tsao CW. Complete reversal of the clinical symptoms and image morphology of ketamine cystitis after intravesical hyaluronic acid instillation: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(28):e11500.

## ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

Señales de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos.

La lista completa se puede consultar en:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000375.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp)

<b>Ibrutinib – Ictus isquémico</b>	Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib, hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central, fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.
<b>Ibuprofeno – Pustulosis exantemática generalizada aguda</b>	Frecuencia no conocida
<b>Mesalazina – Nefrolitiasis</b>	Se han notificado casos de nefrolitiasis con el uso de mesalazina, lo que incluye la aparición de cálculos con un contenido de mesalazina del 100 %. Se recomienda garantizar una ingesta suficiente de líquidos durante el tratamiento.
<b>Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)<sup>1</sup> para administración sistémica – Disecciones y aneurismas arteriales</b> <sup>1</sup> Aflibercept; axitinib; bevacizumab; cabozantinib; lenvatinib; nintedanib; pazopanib; ponatinib; ramucirumab; regorafenib; sorafenib; sunitinib; tivozanib; vandetanib	El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión arterial puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión arterial o antecedentes de aneurisma.
<b>Rivaroxaban - Finalización prematura del estudio GALILEO en pacientes que han recibido una prótesis valvular mediante una valvuloplastia aórtica con catéter</b>	Rivaroxaban no debe utilizarse para tromboprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcathéter.
<b>Topiramato – Uveítis</b>	Frecuencia no conocida

## REGISTRO DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

Los enlaces a los vídeos explicativos (euskera, castellano) del procedimiento de registro y notificación de RAM en Osabide Global son:

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmakozainketaEUSK.wmv>

<https://barrualdegaldakao.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciast.wmv>

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**  
Teléfono: 94 400 7070 (Osakidetza 85 7070) • Fax: 94 400 7103  
**Email: [farmacovigilancia@osakidetza.eus](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.eus)**



FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA  
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA  
Barrio Labeaga, 46-A  
☎ 94 400 70 70  
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

**EUSKO JAURLARITZA**

OSASUN SAILA  
Administrazio eta Finantzaketa  
Sanitarioko Sailburuordetza  
Farmaziako Zuzendaritza



**GOBIERNO VASCO**

DEPARTAMENTO DE SALUD  
Viceconsejería de Administración y  
Financiación Sanitarias  
Dirección de Farmacia