

Alerta

de farmacovigilancia

► En este número:

P 1/I: Nuevos anticoagulantes orales

► Nuevos anticoagulantes orales

En los últimos años se han comercializado fármacos con actividad anticoagulante de administración vía oral: Dabigatrán (DB), Rivaroxabán (RXB) y Apixabán (APX). Inicialmente se aprobaron en profilaxis del tromboembolismo venoso en cirugía programada

de cadera y rodilla y posteriormente se autorizaron en “profilaxis de ictus y embolismo en fibrilación auricular no valvular (FANV)” (Tabla 1 y 2).

Tabla 1. Indicaciones y contraindicaciones (comunes) de los nuevos anticoagulantes orales (1, 2,3)

Fármaco	Dabigatrán (Pradaxa®)	Rivaroxabán (Xarelto®)	Apixabán (Eliquis®)
Presentaciones autorizadas	Cápsulas de 75, 110 y 150 mg	Comprimidos de 2.5, 10, 15 y 20 mg	Comprimidos de 2.5 mg y 5 mg
Indicaciones aprobadas EMA	<p>Prevención primaria del Tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla. Programadas en ambos casos. Fecha autorización 18/03/2008</p> <p>Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV no valvular con uno más de los siguientes factores de riesgo adicional:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica (ES) previos. - Fracción de eyección ventricular izquierda < 40%. - Insuficiencia cardíaca sintomática ≥ Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA). - Edad ≥ 75 años. - Edad ≥ 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión.. <p>Fecha de autorización 04/08/2011</p>	<p>Prevención del Tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla Fecha autorización 30/09/2008</p> <p>Tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar, y prevención de las recurrencias de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) en pacientes adultos. Fecha autorización 23/09/2011</p> <p>Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos. Fecha autorización 23/09/2011</p> <p>En la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo con biomarcadores cardíacos elevados. Fecha autorización 26/06/2013</p>	<p>Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Fecha de autorización 18/03/2011</p> <p>Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio previos; edad ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (≥ Clase 2 escala NYHA). Fecha de autorización 28/09/2012</p>
Contraindicaciones comunes	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia activa clínicamente significativa. • Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores • Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, otros) excepto bajo las circunstancias de cambio de tratamiento o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto. 		

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. La alerta de farmacovigilancia es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. Manuel Siurot, s/n H.U. Virgen del Rocío. 41013 Sevilla. Tfno. Y fax: 955 013 176. Email: cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es
Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Tabla 2. Tabla 2.- Posología en Fibrilación auricular no valvular

Fármaco	Dabigatrán (Pradaxa®)	Rivaroxabán (Xarelto®)	Apixabán (Eliquis®)
Posología recomendada en Fibrilación auricular	300 mg administrados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día -Los pacientes entre 75-80 años deben tratarse con una dosis diaria de 300 mg, tomados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. A criterio del médico, se puede considerar individualmente una dosis de 220 mg administrada en 1 cápsula de 110 mg dos veces al día cuando el riesgo tromboembólico es bajo y el riesgo de hemorragia es alto. -Los pacientes de 80 años de edad o más deben tratarse con una dosis diaria de 220 mg administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día debido al mayor riesgo de hemorragia en esta población.	20mg / 24 h 15 mg/24h	La dosis recomendada de Eliquis es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral. <i>Reducción de dosis</i> La dosis recomendada de Eliquis es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad \geq 80 años, peso corporal \leq 60 kg, o creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl (133 micromoles/l).

Su lugar en terapéutica ha sido evaluado por la relevancia clínica en esta última indicación, ya que la fibrilación auricular es la arritmia cardíaca sostenida más frecuentemente descrita en la práctica clínica, estimándose una prevalencia en la población general del 1-2%. Se asocia con un riesgo sustancial de mortalidad y morbilidad, derivada del desarrollo de ictus y otros episodios tromboembólicos. La prevención de las complicaciones tromboembólicas se basa en el tratamiento antitrombótico con anticoagulantes orales o fármacos antiplaquetarios. La decisión de iniciar la terapia antitrombótica, así como la elección de la alternativa farmacológica más adecuada, deben basarse siempre en una valoración individualizada del riesgo tromboembólico y del riesgo hemorrágico.

La escala CHADS₂ es la escala más usada para la evaluación del riesgo tromboembólico. Para valorar el riesgo hemorrágico las guías de práctica clínica de la *European Society of Cardiology* y de la *Canadian Cardiovascular Society* recomiendan el uso de la clasificación HAS-BLED (4).

Resumen de los ensayos clínicos en fibrilación auricular no valvular

Las opciones para el tratamiento anticoagulante actual en la fibrilación auricular no valvular son los fármacos antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocumarol) y los nuevos anticoagulantes orales (NACO).

Las conclusiones sobre el beneficio riesgo favorable de DB, RXB y APX en los ensayos clínicos pivotaes respecto al tratamiento estándar con warfarina se resumen en:

- En el estudio RE-LY (5), en pacientes con FA dabigatrán a 100mg fue asociado a una incidencia similar de ictus o embolia frente a warfarina, y una incidencia menor de hemorragia mayor. DB a 150 mg comparado con warfarina tiene una incidencia menor de ictus o embolia sistémica y similar de hemorragia mayor.
- En el estudio ROCKET (6), Rivaroxabán fue no inferior a warfarina en la prevención de ictus y embolismo

sistémico. No hubo diferencias significativas en el riesgo de sangrado mayor, aunque la hemorragia intracraneal y la muerte por hemorragia ocurrió menos frecuentemente en el grupo de RXB.

- En el estudio ARISTOTLE (7), apixaban fue superior a warfarina en la prevención de ictus y embolismo sistémico, causando menos sangrado y menor mortalidad.

La evaluación de estos resultados en nuestra comunidad fue realizada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) (8), y posteriormente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha elaborado un Informe de Posicionamiento Terapéutico (9) que contiene un resumen con los estudios principales de los NACO en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV, las escalas para valorar tanto el riesgo tromboembólico como hemorrágico y las recomendaciones para la elección del tipo de anticoagulante.

Análisis de las Notificaciones de FEDRA

A fecha 21/10/2013 se identifican en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) un total de 435 notificaciones espontáneas en las que aparecen entre los fármacos sospechosos algún NACO: DB n=315 (72.4%), RXB n=108 (24.8%) y APX n=12 (2.75%). Debido al bajo número de notificaciones para apixaban no va a ser incluido en el descriptivo del boletín.

La fecha de autorización en las diferentes indicaciones, difiere entre ellos, por lo que el tiempo de exposición, dosis y número de pacientes expuestos también varía. Consideramos prematuro establecer comparaciones en base a las notificaciones espontáneas entre los diferentes NACO, sin disponer de datos de exposición en las diferentes indicaciones Sin embargo, un **análisis descriptivo de las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas para cada uno de ellos, referentes a la gravedad y una revisión de la hemorragia como variable principal de**

seguridad sí puede aportar información adicional sobre seguridad postcomercialización.. Análisis posteriores procedentes de estudios observacionales, notificación espontánea podrían aplicarse, una vez transcurrido un tiempo de comercialización y uso en ambas indicaciones de los diferentes anticoagulantes orales.

Gravedad

En base a la consideración de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) grave notificada, un porcentaje elevado de notificaciones

fueron consideradas graves, siendo para DB el 78.7% (n=248) y para RXB 70.4% (n=76). El criterio de gravedad más frecuente fue *ingreso hospitalario* para DB (56.4%) y *medicamente significativo* para RXB (35.1%). No se observan diferencias significativas en cuanto al porcentaje de graves, necesidad de ingreso hospitalario ni en aquellas notificaciones que presentan desenlace mortal entre de DB y RXB (Tabla 3). Hay 24 de notificaciones con desenlace mortal y en el 77.4% están presentes las hemorragias.

Tabla 3.- Criterios de gravedad de las notificaciones por NACO*

Tabla 3.- Criterios de gravedad de las notificaciones por NACO*	Dabigatrán		Rivaroxaban	
	n	% sobre el total (n=315)	n	% sobre el total (n=108)
Mortal	25	7,9	6	5,5
Pone en peligro la vida	16	5,1	5	4,6
Discapacidad/Incapacidad persistentes	0	0,0	0	0
Precisa ingreso hospitalario	140	44,4	37	34,2
Medicamento significativo	39	12,4	38	35,1
Prolonga hospitalización	5	1,6	0	0
Anomalías Congénitas	0	0,0	0	0

- Pueden coexistir más de un criterio de gravedad en una misma notificación

Notificaciones asociadas a Dabigatrán y Rivaroxabán.

Distribución por órganos.

Más del 70 % de las notificaciones asociadas a DB y RXB contienen términos que se distribuyen bajo los órganos “gastrointestinal”, “Sistema Nervioso” y “Trastornos generales y en el lugar de administración”. (Tabla 4)

- Para DB, el 41.3% de las notificaciones contienen términos relacionados con el órgano gastrointestinal, siendo el 20.4% para las notificaciones de RXB.
- En un 32% las notificaciones de RXB contienen términos relacionados con Sistema Nervioso siendo un 17.8% de las notificaciones para DB.

Tabla 4. Términos preferentes en las notificaciones asociadas a DB y RXB . Distribución por órganos

Órgano	Dabigatrán		Rivaroxabán	
	n	% notif	n	% notif
Trastornos gastrointestinales	130	41,3	22	20,4
Trastornos del sistema nervioso	56	17,8	35	32,4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	40	12,7	22	20,4
Trastornos vasculares	33	10,5	8	7,4
Trastornos renales y urinarios	32	10,2	5	4,6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	27	8,6	10	9,3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	24	7,6	18	16,7
Exploraciones complementarias	22	7,0	5	4,6
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	21	6,7	6	5,6
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	18	5,7	5	4,6
Trastornos cardiacos	18	5,7	4	3,7
Trastornos hepatobiliares	10	3,2	5	4,6
Infecciones e infestaciones	7	2,2	1	0,9
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	6	1,9	5	4,6
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	4	1,3	2	1,9
Trastornos oculares	3	1,0	4	3,7
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	2	0,6	3	2,8
Procedimientos médicos y quirúrgicos	2	0,6	0	0,0
Trastornos psiquiátricos	2	0,6	4	3,7
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	1	0,3	0	0,0
Trastornos del sistema inmunológico	1	0,3	3	2,8
Trastornos del oído y del laberinto	0	0,0	1	0,9

Hemorragias notificadas asociadas a Dabigatrán y Rivaroxabán

Para realizar una aproximación de las reacciones adversas hemorrágicas, como variable de seguridad, se procede a la aplicación de consultas estandarizadas en la base de datos FEDRA

- El 57% de las notificaciones para DB (163/315) contienen al menos un término sobre hemorragia y para RXB este porcentaje es menor 28.2% (39/108), siendo las diferencias de proporciones no significativas IC 95% (0.05 -0.2).
- En la Tabla 5 se presentan la distribución por órganos en los términos preferentes de las notificaciones asociadas a DB y RXB Para las notificaciones de hemorragia asociadas a RXB encontramos más frecuentemente notificados, términos relacionados con la localización en el sistema nervioso

33,3%. , siendo más frecuentes el órgano gastrointestinal 57,1% para DB.

Tabla 5.- Nº de notificaciones que contienen al menos algún término sobre hemorragia . Distribución por órgano.

Órgano	DABIGATRÁN			RIVAROXABÁN		
	n	% notif de hemorragia n=163	% sobre el total n=315	n	% notif de sangrado n=39	% sobre el total n=108
Trastornos gastrointestinales	93	57,1	29,5	11	28,2	10,2
Trastornos del sistema nervioso	24	14,7	7,6	13	33,3	12,0
Trastornos renales y urinarios	23	14,1	7,3	4	10,3	3,7
Trastornos vasculares	19	11,7	6,0	2	5,1	1,9
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	18	11,0	5,7	3	7,7	2,8
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	15	9,2	4,8	4	10,3	3,7
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	11	6,7	3,5	2	7,7	2,8
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	7	4,3	2,2	4	10,3	3,7
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	7	4,3	2,2	2	5,1	1,9
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	2	1,2	0,6	3	7,7	2,8
Resto de órganos	16	9,8	5,1	4	10,3	3,7

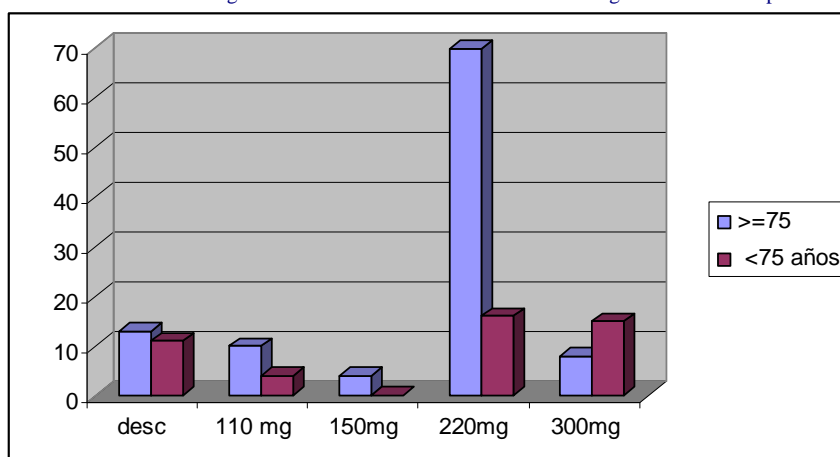
Notificaciones de hemorragia asociadas a DB

La edad media en los pacientes que presentan sangrado con DB es de 77.9 años rango (48,97) mediana 78 años. El 64% tienen edad mayor o igual de 75 años (n=105/163). En estas notificaciones de hemorragia, presenta una mayor frecuencia la dosis de exposición de 220 mg al día 55.8 % (n=91/163). La dosis de 300 mg al día se identifica en un 14.7% (n=24/163) de las cuales, solo 2 son pacientes mayores de 80 años. En 29 notificaciones no se recoge información sobre la edad. Se identifican 19 casos con dosis menores o iguales a 150 mg. La exposición a dosis elevadas de DB (300 mg día) en pacientes ancianos no es llamativa en los casos registrados de hemorragias a DB (Figura 1). Resultados similares respecto a la dosis son recogidos en una revisión de seguridad de la Agencia de

evaluación de medicamentos Australiana, que identifican muchos casos de hemorragia con DB en regímenes bajos de dosis (10).

En 12/163 notificaciones de sangrado asociado a DB se han considerado la existencia de interacciones con otros medicamentos: Antiagregantes y Analgésicos anti-inflamatorios n= 8; Anticoagulantes (acenocumarol) n=1; dronedarona/amiodarona n=3. Hay que añadir, que otros datos relativos a antecedentes de situaciones que predisponen a sangrado no puede ser analizados y son relevantes. La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios emitió una nota informativa en el año 2011 sobre recomendaciones de control de la función renal antes de iniciar el tratamiento con DB y durante el mismo (11).

Figura 1.- Dosis diarias de Dabigatrán en notificaciones asociadas a hemorragias. Distribución por edad (n=105)



La hemorragia gastrointestinal asociada a DB supone en torno al 26.3 % sobre el total de sus notificaciones y destacamos la “hemorragia rectal” para DB como término médico importante (IME) notificado con una frecuencia elevada (Tabla 6). Este dato nos hace dirigir el siguiente análisis de las localizaciones del sangrado digestivo para este NACO. Mediante consultas establecidas ad hoc y seleccionando términos preferentes compatibles de hemorragia digestiva baja identificamos que, 40 notificaciones son compatibles con la existencia de un sangrado en el tracto gastrointestinal inferior lo que supone 48,19 % de las notificaciones de hemorragia gastrointestinal n=40/83. Estos

hallazgos de la notificación espontánea que presentamos son concordantes con un subanálisis del estudio RE-LY (12) que referencia para DB un incremento de la localización del sangrado gastrointestinal en el tracto gastrointestinal inferior en pacientes mayores de 75 años: dosis de DB 110mg/12h (47%), DB 150 mg/12 h (47%) frente a warfarina (25%). Los autores refieren que su baja biodisponibilidad y activación por esterasas en el tracto digestivo origina altas concentraciones de DB activo en colon. Los pacientes ancianos presentan mayor riesgo debido a mayor prevalencia de patología diverticular y angiodisplasia.

Tabla 6.- Términos médicos importantes (IME) más frecuentemente notificados en las 163 notificaciones con hemorragias asociadas a Dabigatrán.

	Término preferente	n	% notific n=163
Hemorragias intestinales	Hemorragia rectal	29	17,7
Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	Hemorragia gastrointestinal	26	15,9
Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	Hemorragia gastrointestinal alta	15	9,2
Hemorragia NCOC	Hemorragia	10	6,1
Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	Hemorragia cerebral	8	4,9
Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	Melenas	8	4,9
Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	Hemorragia digestiva baja	7	4,2
Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	Accidente cerebrovascular	6	3,6
Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	Hematemesis	6	3,6
Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	Hemorragia intracraneal	4	2,4
Lesiones cerebrales NCOC	Hematoma subdural	3	1,8
Colapso circulatorio y shock	Shock hipovolémico	3	1,8
Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	Ictus hemorrágico	3	1,8
Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	Hematoquecia	3	1,8

Notificaciones de sangrado para RXB.

La media de edad en los pacientes que presentan sangrado por RXB es 72,1 año, rango (23-97), la mediana de edad es de 76 años. En 4/39 notificaciones no figuran datos sobre la edad de los pacientes. La dosis más frecuente de exposición en las notificaciones de hemorragia es de 20 mg/día tanto en pacientes

mayores como menores de 75 años (Figura 2). Para RBX, la proporción de notificaciones de sangrado gastrointestinal es menor, situándose en un 10.2% sobre el total de notificaciones y en sólo

2/11 se identifican términos de hemorragia digestiva de localización en el tracto inferior (Tabla 7).

Figura 2.- Dosis diarias de Rivaroxaban en notificaciones asociadas a hemorragias. Distribución por edad

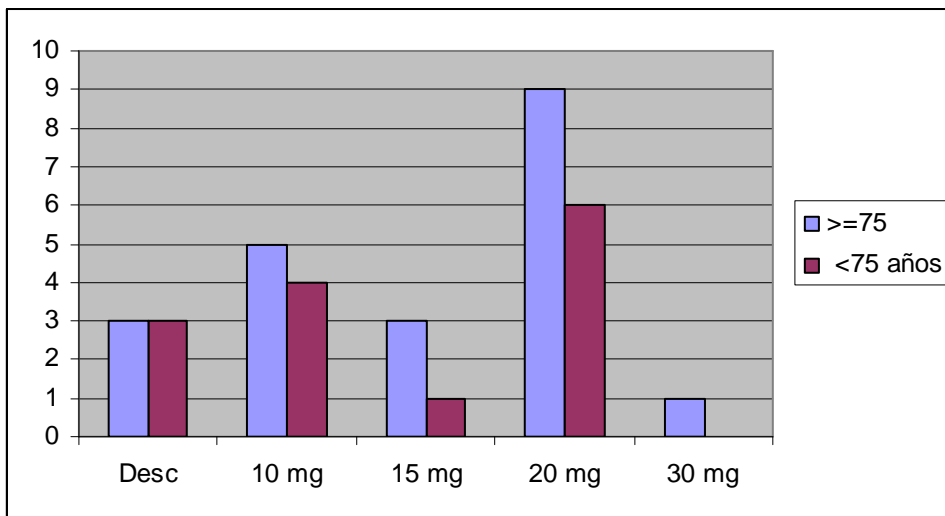


Tabla 7.- Términos médicos importantes (IME) notificados en las 39 notificaciones con hemorragias asociadas a Rivaroxabán

	Término	n	% notific.
Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	Hemorragia cerebral	7	17,9
Lesiones cerebrales NCO	Hemorragia subdural	2	5,1
Hemorragias intestinales	Hemorragia rectal	2	5,1
Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	Hemorragia gastrointestinal	2	5,1
Hemorragia peritoneal y retroperitoneal	Hemorragia retroperitoneal	1	2,6
Deterioro mental (excl demencia y pérdida de memoria)	Trastorno cognoscitivo	1	2,6
Estados de coma	Coma	1	2,6
Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	Hematemesis	1	2,6
Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	Hemorragia gastrointestinal alta	1	2,6
Artropatías NCO	Hemartrosis	1	2,6
Hemorragia NCO	Hematoma intraabdominal	1	2,6
Sangrado o trastornos vasculares de la conjuntiva o de la córnea	Hemorragia conjuntival	1	2,6
Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	Accidente cerebrovascular	1	2,6
Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	Hemorragia de los ganglios basales	1	2,6
Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	Hemorragia intracraneal	1	2,6
Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	Melenas	1	2,6

Qué información podemos valorar del análisis de las notificaciones espontáneas.

La frecuencia de hemorragias y la localización gastrointestinal del sangrado en los casos revisados para DB debe incidir en la identificación de factores de riesgo tal y como figura en la ficha técnica de DB. Las hemorragias notificadas asociadas a DB se presentan a dosis bajas de 220 mg, por lo que la reducción de dosis no debe disminuir una actitud alerta sobre el riesgo de hemorragia. Adicionalmente consideramos de interés interrogar circunstancias y otras patologías concomitantes que pudieran favorecer hemorragias del tracto gastrointestinal inferior, sobretodo en pacientes ancianos donde existe una mayor prevalencia de estas patologías (estas últimas no quedan recogidas expresamente en ficha técnica para DB).

En general, el perfil de reacciones adversas es concordante con los datos de los ensayos clínicos. Se podrían abordar en un futuro aproximaciones en relación al consumo, así como comparaciones con Acenocumarol para las reacciones adversas más relevantes y graves (Antivitamina K de mayor consumo en nuestro país).

Bibliografía

1. Ficha técnica de Pradaxa®
Disponibles en: <http://www.agemed.es>
[Accedido 25/10/2013]
2. Ficha técnica de Xarelto®
Disponible en: <http://www.agemed.es>
[Accedido 25/10/2013]
3. Ficha técnica de Eliquis
Disponibles en: <http://www.agemed.es>
[Accedido 25/10/2013]
4. Pisters R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138: 1093-100.
5. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Nov 4;363(19):1877.
6. F Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91.
7. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92.
8. Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Consejería de Salud. Septiembre 2012. Disponible en: http://www-csalud.dmsas.sda.sas.junta-andalucia.es/contenidos/nuevaetsa/up/AETSA_2012-2_ACOs_def.pdf
9. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 18 de junio de 2013. disponible en : <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
10. TGA. Updated safety information. Dabigatran (Pradaxa): risk of bleeding relating to use. Disponible en: URL: <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-dabigatran-111005.htm> (Accedido 25/03/2012)
11. Nota informativa sobre riesgo de hemorragia y Dabigatrán. Agencia Española del medicamento. ref MUH (FV),21/2011. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_21-2011.pdf
12. Eikelbomm JW et al. Risk of bleeding with 2 dosis of Dabigatran Compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation. An analysis of the Randomized Evaluation of long-Term Anticoagulant Therapy (RE_LY) Trial. *Circulation* , 2011; 123:2363-2372

¿Qué se debe notificar?	
SOSPECHAS de REACCIONES ADVERSAS a:	NOTIFICACIONES DE MAYOR INTERÉS
Medicamentos convencionales (prescripción o publicitarios)	Sospechas de reacciones adversas por MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS RECIENTEMENTE (comercializados en los 5 años anteriores)
Vacunas	NUEVAS PRESENTACIONES que contienen principios activos ya comercializados.
Contrastes radiológicos	Sospechas de reacciones adversas a fármacos EN NUEVAS INDICACIONES AUTORIZADAS
Productos homeopáticos	TODAS las sospechas de reacciones adversas GRAVES de cualquier fármaco.
Plantas medicinales	TODAS las sospechas de reacciones adversas DESCONOCIDAS de cualquier fármaco
Fórmulas magistrales	Sospechas de reacciones adversas en POBLACIONES ESPECIALES (niños, ancianos, embarazadas).

Posibilidades de notificación de reacciones adversas a medicamentos

Página web: www.cafv.es

Tarjeta Amarilla (apartado de correo con franqueo pagado)

Teléfono/Fax 955 013 176

Correo electrónico: cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es

Correo postal:

Centro Andaluz de Farmacovigilancia

Hospitales Universitarios Virgen del Rocío

Edificio de Laboratorios 1ª planta

Avda. Manuel Siurot, s/n 41013 SEVILLA

Recuerda

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia es también el punto de Vigilancia de Productos Sanitarios, donde los profesionales de nuestra comunidad deben notificar los incidentes derivados de ellos a través de formularios específicos (anexos III y IV) disponibles en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (www.aemps.es) o solicitando su envío desde el CAFV.

Consejo de redacción: Comité Andaluz de Farmacovigilancia. Presidente: Juan Ramón Castillo Ferrando. Secretaria: Nieves Merino Kolly. Vocales: María Dolores Bejarano Rojas, Juan Carlos Morales Serna, Guadalupe Fernández Martínez, Manuel Ollero Baturone, Pilar Navarro Pérez, José Manuel Santos Lozano. Centro Andaluz de Farmacovigilancia: Carmen María Jiménez Martín, Asunción Mengíbar García, Mercedes Ruiz Pérez. Redactor Jefe: Jaime Torelló Iserte.

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia quiere expresar su agradecimiento a todos los profesionales que con su colaboración permiten seguir evaluando la seguridad de los medicamentos.

