



REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

BOLETÍN INFORMATIVO

DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Volumen 19 / Nº 1 / febrero 2012

Índice

1. Señales en la Comunidad de Madrid 1992-2011
2. Gestión de los riesgos de los nuevos medicamentos
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en

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

Este número no tiene edición impresa

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva.
Carmen Ibáñez Ruiz

1

Señales en la Comunidad de Madrid 1992-2011

Los **pacientes/ciudadanos** se incorporarán en julio de 2012 al Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos, conocido como la **Tarjeta Amarilla**¹.

Para ello se pondrá a disposición de los ciudadanos (no profesionales sanitarios) un **nuevo acceso de notificación electrónica segura**, diferente al de los profesionales sanitarios.

El objetivo del Programa seguirá siendo el mismo, detectar en el menor tiempo posible nuevos riesgos de los medicamentos, es decir, **GENERAR SEÑALES DE ALERTA**. Es difícil prever lo que para el Centro de Farmacovigilancia de Madrid implicará en cuanto a incremento del número de notificaciones recibidas, la detección de casos duplicados y, sobre todo, en su capacidad para generar señales.

Para que el Centro pueda generar señales debe primero **recibir** notificaciones, que deben ser **evaluadas** (gravedad, coherencia de las secuencias temporales, reexposición, causas alternativas y conocimiento previo de la RAM) y **codificadas**, información que debe ser **incorporada** en la base de datos de Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas

(FEDRA) en los plazos preestablecidos.

Con la nueva notificación electrónica, de pacientes y la que se está desarrollando para profesionales sanitarios, éstos registrarán directamente los casos en FEDRA parcialmente codificados, lo que debería permitir a los técnicos del Centro dedicar más tiempo a la evaluación de cada caso y a la generación de señales.

Porque según las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H)²: *es responsabilidad de todos los técnicos del SEFV-H evaluar periódicamente la información contenida en FEDRA con el fin de identificar señales. Las señales generadas se deben discutir en las reuniones del Comité Técnico (CT) del SEFV-H, donde también se debe valorar la pertinencia de proponerlas como asunto para discusión en el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMUH). Cuando un Centro considere que la señal que ha generado constituye un problema inminente de salud pública, debe ponerlo en conocimiento inmediato de todos los Centros Autonómicos y de la Agencia Española de Medicamentos y PS, a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.*

Una señal es una **hipótesis de asociación causal** entre un medicamen-

Tabla 1.-Ejemplos de tipos de señales que se pueden detectar en los programas de notificación espontánea de sospechas de RAM

Conocimiento	No aparece descrita en la FT y/o Prospecto
Gravedad	Es más grave de lo descrito en la FT
Frecuencia	La frecuencia de notificación cambia en el tiempo o parece superior a lo esperado por la información contenida en FT
Poblaciones vulnerables	Distinta en niños o en ancianos RAM durante el embarazo RAM en la descendencia
Factores de Riesgo	Insuficiencia renal, hepática, insuficiencia cardiaca,...
Interacciones	Con otros medicamentos o con alimentos
Asociadas al Uso	Dosis administrada, duración, monitorización

FT: Resumen de las características del medicamento o ficha técnica.

to y un problema de salud (Tabla 1).

En septiembre de 2011, en las XI Jornadas de Farmacovigilancia, celebradas en Bilbao³, se analizó la aportación de posibles señales no urgentes del Centro de Madrid al CT del SEFV-H, datos que en este Boletín se han actualizado hasta diciembre de 2011.

Para este estudio se han revisado el orden del día y las actas de los CT del SEFV-H celebrados desde el 1 de diciembre de 1990 hasta el 31 de diciembre de 2011 y las fichas técnicas de los medicamentos implicados, disponibles en la aplicación CIMA de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el momento de la revisión.

El acuerdo de que las señales no urgentes generadas desde los Centros que forman el SEFV-H se presentarían y discutirían en las reuniones ordinarias del CT se recoge en el acta de julio de 1994.

La primera señal inicial se presentó en la reunión de abril de 1995. Desde entonces todos los años se han presentado señales, con un mínimo de 5 y un máximo de 19. En la tabla 2 aparecen recogidas las propuestas realizadas por el CT a las 186 señales iniciales y 26 seguimientos de señales previamente presentadas.

El Centro de Madrid ha presentado 24 señales (13%) iniciales y 3 seguimientos, en 4 señales el CT no realizó ninguna propuesta concreta, aunque en 3 de ellas ahora ya está recogida la nueva información en la FT del medicamento (tabla 3).

Se puede concluir que la aportación del Centro de Madrid de posibles nuevas señales no urgentes para su validación por parte del Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia Humana se encuentra en la proporción esperada para su población (Figura 1).

Los nuevos formularios de notificación on-line para pacientes y para profesionales sanitarios deberían contribuir a que el número de señales detectadas y presentadas en el CT del SEFV-H se incrementara, pero en cualquier caso aumentará la aportación española a las señales generadas si aumenta el número de casos que se transmiten a la base europea EudraVigilance y se acorta el tiempo en el que esto se realiza.

Tabla 2.- Señales presentadas en el CT del SEFV 1991-2011

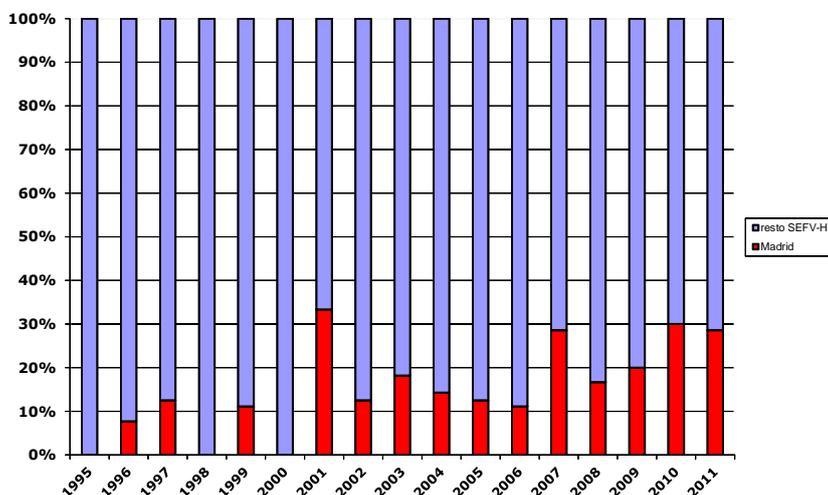
Nº de CT del SEFV revisados	64
Nº de CT del SEFV con señales	54
Nº de señales iniciales	186
Propuestas*	
<i>Seguimiento</i>	26
<i>Sin propuesta</i>	78 (5 seguimientos)
<i>Cambio en la FT</i>	36
<i>Presentarlo al CSMUH</i>	41 (8 seguimientos)
<i>Nota informativa</i>	11
<i>Realizar un estudio ad-hoc</i>	10
<i>Informar a otros países (no urgente)</i>	6 (1 seguimiento)
<i>Informa a otros (Inspección, AESAN, TAC...)</i>	13
<i>Alerta rápida</i>	0
Nº de Centros (incluido Centro Coordinador)	16
Nº de señales/Centro (mediana y rango)	7 (1 a 29)

*Las propuestas del CT no son vinculantes para la Agencia Española de Medicamentos y PS. AESAN: Agencia Española de Sanidad Alimentaria. TAC: Titular de autorización de comercialización

Tabla 3.- Señales presentadas en el CT del SEFV por el Centro de Madrid 1992-2011

Nº de señales iniciales	24
Nº de seguimientos	3
Resultados	
Sin propuesta	4
Cambio en la FT	13 (2 seguimientos)
<i>Retirada</i>	2
<i>No propuesta y ahora en FT</i>	3
No está en FT	9
Problema de codificación xTAC	1

Figura 1.- Proporción de las Señales presentadas en el CT del SEFV por el Centro de Madrid respecto al total de señales presentadas 1995-2011



Bibliografía

- 1.-Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.
- 2.- Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Documento aprobado por el Comité Técnico del SEFV el 23 de marzo del 2000, y actualizado el 17 de septiembre de 2002.
- 3.-Ibáñez Ruiz C, Esteban Calvo C, Gil López-Oliva A. Presentación de señales no urgentes en el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano desde el Centro de Farmacovigilancia de Madrid. XI Jornadas de Farmacovigilancia, Bilbao, 29-30 de octubre de 2011.

Gestión de los riesgos de los nuevos medicamentos

Uno de los objetivos de los Programas de Farmacovigilancia es ampliar la información de seguridad, en la práctica clínica habitual, de los medicamentos cuando se autorizan. Los medicamentos nuevos en España llevan un triángulo amarillo al lado de su nombre en cualquier material promocional o informativo.

La Agencia Española de Medicamentos y PS proporciona una lista, de acceso público, de los medicamentos que en cada momento deben ser considerados medicamentos nuevos y desde el Sistema Español de Farmacovigilancia se anima a todos los profesionales sanitarios a que notifiquen TODOS los acontecimientos adversos que sospechen que pueden estar causados por estos medicamentos, independientemente de su gravedad o de que aparezcan recogidos en el apartado 4.8 de Reacciones Adversas o en el 4.4 de Advertencias y precauciones especiales de empleo de la ficha técnica.

Durante los 5 primeros años de vida de los medicamentos las actividades de farmacovigilancia son más intensas y los periodos en los que el laboratorio titular de su autorización debe presentar los Informes Periódicos de Seguridad son más cortos, inicialmente cada 6 meses.

En los **Informes Periódicos de Seguridad** se evalúa la información de las notificaciones espontáneas de sospechas de RAM y las que se recogen en los estudios postautorización, ensayos clínicos u observacionales. Si se detecta nueva información de seguridad, debe evaluarse de nuevo la relación beneficio/riesgo a la luz de esta nueva información y gestionar el nuevo riesgo detectado. Este es el motivo por el que durante los primeros 5 años son tan frecuentes las modificaciones de las fichas técnicas en los apartados dedicados a los aspectos de seguridad, que en algunas ocasiones se acompañan de **Cartas dirigidas a los profesionales sanitarios**, para asegurar que la nueva información y las medidas asociadas de **minimización de los riesgos** se adoptan adecuadamente.

Si durante el proceso de autorización o en estos 5 primeros años

se detecta algún posible problema de seguridad relevante, puede que se plantee la realización de estudios farmacoepidemiológicos que permitan confirmarlo y estimar el impacto del mismo sobre la relación beneficio/riesgo del medicamento, estudios cuya realización pueden llevar tiempo, por lo que en cualquier momento de la vida del medicamento es posible que la información de seguridad sea actualizada e incluso que, fruto de esta reevaluación, se decida restringir e incluso retirar la autorización del medicamento.

En la tabla 1 se presenta un resumen de la historia de la nueva información de seguridad de los antidiabéticos orales que en 2011 tenían menos de 6 años y los 2 que en 2011 cumplían 10 años desde su autorización, en la que se aprecia lo

comentado sobre el tiempo en que suele aparecer la nueva información de seguridad y las repercusiones que pueden tener sobre la relación beneficio-riesgo del medicamento.

Como puede verse en la Tabla 2, en Madrid los profesionales que trabajan en el medio extrahospitalario son responsables del 59% de las notificaciones de sospechas de RAM con cualquier medicamento, y excepto para exenatida, la proporción de notificación desde el ámbito extrahospitalario en estos 10 años es superior con cualquiera de los antidiabéticos analizados, independientemente del tiempo que lleven autorizados, por lo que se puede concluir que la vigilancia de la seguridad de estos medicamentos se está llevando a cabo en Madrid fundamentalmente en el

Tabla 1.- Modificaciones de la información de seguridad de antidiabéticos orales

	UE	ESPAÑA	Cambios en 4.4. y 4.8 de la FT (18/12/2011)
saxagliptina	01/10/2009	13/11/2009	NINGUNO
liraglutida	30/06/2009	09/07/2009	20/12/2010 (pancreatitis, deshidratación e insuficiencia renal por RAM gastrointestinales. RAM tiroideas. Interacciones)
vildagliptina	26/09/2007	24/10/2007	25/01/2008 (precauciones por elevaciones de transaminasas) 21/08/2009 (frecuencia de hipoglucemia. elevación de transaminasas) 06/07/2010 (pancreatitis)
sitagliptina	21/03/2007	27/03/2007	29/08/2007 (RAM de hipersensibilidad) 18/12/2007 (actualización de RAM asociada a metformina) 26/02/2008 (reacciones de hipersensibilidad y SSJ) 26/08/2009 (pancreatitis y vasculitis cutánea) 03/11/2010 (vómitos) 26/11/2010 (pancreatitis)
exenatida	20/11/2006	04/04/2007	28/01/2008 (alteraciones renales y pancreatitis) 06/03/2009 (pancreatitis)
rosiglitazona	11/07/2000	04/09/2000	3/12/2010 (retirado por incremento de riesgo CV) 26/05/2010 (riesgo identificado de retención hídrica incluida IC, aumento de peso, anemia, edema macular, fracturas óseas y riesgo potencial de hepatotoxicidad, isquemia cardiaca a corto plazo, efectos cardiovasculares a largo plazo, cambios sobre lípidos y carcinogénesis)
pioglitazona	11/10/2000	13/02/2001	21/07/2011 restricciones por CA de vejiga (última modificación)

FT: Resumen de las características del medicamento o ficha técnica. UE: Fecha de autorización por la Agencia Europea del Medicamento (todos ellos han sido autorizados por procedimiento centralizado).

Tabla 2.- Notificaciones espontáneas de antidiabéticos orales con fecha de entrada posterior al 04/09/2000, cargadas en FEDRA antes del 18/12/2011

	Madrid	Madrid %EH/IH	%Madrid/SEFV
saxagliptina	0	0	0,0
liraglutida	1	0	25,0
vildagliptina	27	88,9	28,1
sitagliptina	17	88,2	8,9
exenatida	11	54,5	15,9
rosiglitazona	14	64,3	7,9
pioglitazona	11	90,9	10,8
Metformina	130	73,8	12,8
Notificaciones espontáneas con cualquier medicamento	14.447	59,0	22,0

EH: extrahospitalaria, IH: Intrahospitalaria

medio extrahospitalario y en concreto en Atención Primaria.

En la tabla 2 también se aprecia que en estos 10 años desde Madrid se han incorporado el 22% de todas las notificaciones espontáneas de sospechas de RAM, sin embargo, salvo para vildagliptina, la notificación con el resto de antidiabéticos es proporcionalmente inferior a la del resto de medicamentos. Como esto se produce con medicamentos de más de cinco años, metformina por ejemplo, y con medicamentos nuevos, parece que, además de posibles diferencias en los usos de estos medicamentos, se detecta una

infranotificación de sospechas de RAM en pacientes con diabetes tipo II en la Comunidad de Madrid respecto a lo que se notifica con otros medicamentos.

Nuevos medicamentos en el Hospital

Treinta y cinco de los 59 medicamentos autorizados en España entre enero de 2006 y diciembre de 2007 son medicamentos de Uso Hospitalario. Con estos medicamentos las reacciones adversas son diagnosticadas fundamentalmente en el ámbito hospitalario. Como puede verse en

la tabla 3, en Madrid se reciben el 16% de todas las sospechas de RAM notificadas en España con medicamentos de Uso Hospitalario que acaban o están a punto de cumplir 5 años. Con las limitaciones del pequeño número de notificaciones recibidas con la mayoría de estos medicamentos, parecen apreciarse diferencias en la proporción notificada entre unos y otros medicamentos y la proporción de notificación de Madrid es inferior para estos medicamentos que para el resto.

Muchos hospitales de Madrid han puesto en marcha programas activos de farmacovigilancia y sería conveniente que alguno de estos programas se centrara en la vigilancia de medicamentos nuevos.

El hospital es también el lugar donde se diagnostican y se atienden muchas reacciones adversas graves, independientemente de quién haya realizado la prescripción inicial y quién realice el seguimiento del paciente. Si desde el hospital no se notifican estas sospechas de RAM graves la única oportunidad para que sean adecuadamente notificadas es que hayan sido claramente registradas en los informes de alta o bien que los pacientes o cuidadores hayan sido informados. Esto explicaría que de las 2.543 notificaciones espontáneas recibidas en Madrid en estos 10 últimos años, en las que consta que la RAM fue la causa del ingreso hospitalario, en 426 (17%) la notificación la haya realizado un profesional desde el medio extrahospitalario.

De los 3.218 casos que se han cargado en 2011 desde el Centro de Farmacovigilancia de Madrid 325 contenían algún fármaco sospechoso de producir la RAM autorizado en los 5 últimos años, lo que supone el 10% de las notificaciones cargadas frente a los 1.118 casos de reacciones leves y conocidas, con medicamentos autorizados hace más de 5 años.

Es por tanto sumamente importante recordar que la eficiencia del Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de RAM depende de que se notifique prioritariamente TODA sospecha de RAM con medicamentos nuevos y toda sospecha de RAM grave con los que llevan más de 5 años comercializados.

Tabla 3.- Notificaciones de sospechas de RAM (espontáneas, de estudio o de uso en paciente individualizado) por medicamentos de Uso Hospitalario autorizados en 2006-2007, cargadas en FEDRA hasta el de 2011 desde el Centro de Madrid y % respecto al SEFV-H.

principio activo	indicación	Madrid (% del SEFV-H)
palifermina	PX mucositis oral	5 (38,5)
daptomicina	Infección por Staphylococcus aureus	14 (36,8)
dexrazoxano	Extravasación de antraciclinas	0 de 2
alglucosidasa alfa	E de Pompe	3 (42,9)
tigeciclina	Infecciones complicadas tejidos blandos e intraabdominales sin tto alternativo	13 (26,0)
galsulfasa	Mucopolisacaridosis VI	0 de 1
entecavir	Hepatitis crónica virus B	4 (20)
natalizumab	Esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa	10 (7,8)
perflutren	Dco ecocardiográfico	0 de 0
ziconotida	Dolor crónico grave (intratecal)	8 (53,3)
clofarabina	LLA en niños que no han respondido a otros dos tratamientos	6 (33,3)
ranibizumab	Degeneración macular asociada a la edad, a diabetes y a oclusión de la vena central de la retina	22 (35,5)
idursulfasa	Mucopolisacaridosis II	2 (20,0)
carbetocina	Prevención de la atonía uterina tras el parto por cesárea bajo anestesia epidural o espinal	1 (25,0)
darunavir	Infección VIH pretratada (> 6 años)	15 (15,0)
sitaxentan	Hipertensión arterial pulmonar en adultos (retirado por hepatotoxicidad)	1 (11,1)
betaina	Homocistinuria	3 (60,0)
iobenguano 123I	DCO gammagráfico	1 (50,0)
telbivudina	Hepatitis crónica virus B	0 de 1
abatacept	AR y AIR juvenil en combinación con MTX si fracaso de un tratamiento previo con otro FAME incluido un AntiTNF	5 (9,4)
lenalidomida	Mieloma múltiple en combinación con DXM como segunda elección	49 (10,7)
eculizumab	Hemoglobinuria paroxística nocturna	1 (7,1)
nonacog alfa	Tto y Px de sangrado en hemofilia B (déficit de factor IX)	0 de 0
nelarabina	LLA y linfoma linfoblástico de células T, que no hayan respondido a 2 ttos previos	1 (100)
mecasermina	Tto de trastornos del crecimiento en niños y adolescentes con un déficit primario grave del factor de crecimiento insulínico tipo 1	3 (42,9)
anidulafungina	Candidiasis invasiva en pacientes adultos no neutropénicos.	3 (27,3)
maraviroc	Tto de pacientes adultos pretratados infectados solo por VIH-1 con tropismo CCR5 detectable	1 (12,5)
trabectedina	Sarcoma de tejidos blandos avanzado que no ha respondido a antraciclina y a ifosfamida y recidiva de Ca de ovario sensible a platino	6 (25,0)
mertiátida	Dco gammagráfico	0 de 0
gadoversetamida	Dco RMN	0 de 0
temsirolimus	Ca de células renales avanzado (primera línea) y de linfoma de células del manto en recaída o resistente	5 (14,7)
pegaptanib	Degeneración macular neovascular (exudativa) asociada a la edad en adultos	0 de 15
panitumumab	Ca colorectal metastásico con KRAS no mutado tras fracaso de fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan	1 (6,3)
raltegravir	Infección VIH en adultos	8 (13,6)
Total notificaciones (espontáneas y de estudio) con estos medicamentos		191 (16,1)

PX: profilaxis. Dco: diagnóstico. LLA: leucemia linfática aguda. AR: artritis reumatoidea. AIR: Artritis idiopática reumatoidea. MTX: metotrexato. FAME: fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad. DXM: dexametason. Ca: cáncer.

Noticias sobre seguridad de medicamentos

1.- Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y riesgo de depresión

A partir de la comunicación de notificaciones espontáneas de aparición de depresión incluyendo suicidio, en mujeres con endometriosis tratadas con análogos de GnRH, las agencias de medicamentos nacionales de la Unión Europea decidieron evaluar detalladamente la nueva evidencia disponible a este respecto, incluyendo un estudio epidemiológico. Los principios activos incluidos en esta revisión han sido: buserelina, goserelina, histrelina, leuprorelina, nafarelina y triptorelina. Concluyen que los datos sugieren que el uso de análogos de GnRH se asocia con un incremento de riesgo de depresión, la cual puede ser grave, por lo que se actualizarán las fichas técnicas y prospectos de estos medicamentos en Europa.

2.- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) y riesgo de diabetes

Después de la publicación de un metaanálisis en el que se observó que el tratamiento con estatinas se asociaba con un ligero incremento de la aparición de diabetes mellitus (DM), las agencias de medicamentos nacionales de la Unión Europea han llevado a cabo una evaluación de este riesgo, basada en todos los datos disponibles.

Del análisis de los estudios clínicos y no clínicos disponibles, se ha concluido que existe suficiente evidencia que apoya la relación causal entre el uso de estatinas y la aparición de DM. Sin embargo, este riesgo incrementado parece circunscribirse predominantemente a pacientes con riesgo de desarrollar DM.

Por otra parte en este tipo de pacientes se mantiene el beneficio del uso de estatinas en la reducción de acontecimientos cardiovasculares mayores. Por lo tanto, el balance beneficio/riesgo de estos medicamentos se mantiene favorable.

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos con estatinas se actualizarán, incluyendo una advertencia indicando que los pacientes en riesgo de sufrir DM (glucemia en ayunas 5,6-6,9 mmol/L (101-124 mg/dl), IMC > 30 kg/m², nivel de triglicéridos aumentado o hipertensión arterial), deben ser monitorizados, según las recomendaciones de las guías de práctica clínica. La DM se incluirá como una reacción adversa frecuente en la sección correspondiente de las fichas técnicas y los prospectos.

3.- Aliskireno (▲Rasilez®, ▲Riprazo®, ▲Rasilez Htc®): Reevaluación del balance beneficio-riesgo

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) comunica a los profesionales sanitarios el inicio de la reevaluación del balance beneficio-riesgo de aliskireno (un inhibidor de la renina) después de la interrupción del ensayo clínico ALTITUDE. En este ensayo clínico se observaron más casos de ictus, complicaciones renales, hiperpotasemia e hipotensión en los pacientes que recibieron aliskireno, en comparación con los que recibieron placebo. Tanto el aliskireno como el placebo se administraban adicionalmente

al tratamiento con IECA o ARAII.

Mientras tanto, la AEMPS recomienda como medida de precaución, no prescribir medicamentos con aliskireno a pacientes diabéticos en tratamiento simultáneo con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o con antagonistas de receptores de angiotensina II (ARAII), así como revisar en la próxima consulta médica a este tipo de pacientes, utilizando otra alternativa terapéutica diferente al aliskireno.

4.- Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP).

La AEMPS ha evaluado las notificaciones espontáneas de sospechas de hipomagnesemia asociadas a inhibidores de la bomba de protones. Los pacientes presentaron signos de hipomagnesemia durante meses o años y tuvieron que ser ingresados en el hospital en varias ocasiones antes de que se sospechara que el cuadro clínico que presentaban podía estar relacionado con el tratamiento con IBP. Los pacientes recibieron el medicamento al menos 3 meses, y en la mayoría de los casos 1 año.

Aunque esta reacción sería muy poco frecuente, a nivel europeo se ha decidido actualizar las fichas técnicas de todos los IBP, y se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Valorar la posibilidad diagnóstica de hipomagnesemia ante la aparición de sintomatología compatible no explicada en pacientes en tratamientos prolongados con IBP
- Considerar la posibilidad de realizar determinaciones plasmáticas de magnesio (previo al inicio y periódicamente durante el tratamiento) a aquellos pacientes:
 - Sometidos a tratamientos prolongados con IBP.
 - Que estén tomando IBP junto con digoxina o cualquier otro medicamento con capacidad para reducir los niveles plasmáticos de magnesio (ej.: diuréticos).

5.- La evaluación europea de la somatropina confirma la relación beneficio-riesgo favorable en las condiciones de uso autorizadas

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) acaba de finalizar la revisión que se encontraba en marcha, y que se comunicó en la Nota Informativa de la AEMPS 17 / 2010. Esta revisión fue motivada por el análisis de los datos del estudio "Santé Adulte GH Enfant" (SAGhE), procedentes de unos 7.000 pacientes adultos que habían sido tratados con somatropina por talla baja, que mostró un posible incremento de mortalidad en los pacientes tratados con respecto a la población general, a expensas fundamentalmente de tumores óseos y hemorragias subaracnoideas o intracerebrales, especialmente cuando se utilizaban dosis superiores a las actualmente autorizadas.

El CHMP ha evaluado la totalidad de los datos disponibles hasta el momento, lo que incluye los datos procedentes de ensayos clínicos, registros y estudios observacionales y notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas.

El CHMP ha concluido que el estudio francés

adolesce de diversas limitaciones metodológicas. Por otra parte, el resto de la información no corrobora que pueda existir un incremento de mortalidad tras el uso de somatropina, por lo que considera que el balance beneficio-riesgo de somatropina no ha cambiado. Por tanto, la AEMPS quiere recordar a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- El balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen somatropina permanece favorable para las indicaciones terapéuticas y las dosis actualmente establecidas.
- No debe administrarse somatropina si existe evidencia de actividad tumoral.
- No deben excederse las dosis máximas establecidas.

6.- Atomoxetina (Strattera®) y aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca: nuevas recomendaciones.

Un análisis reciente de los datos combinados de ensayos clínicos controlados y no controlados con atomoxetina en niños y adultos, indicó que la mayoría de los pacientes tratados con atomoxetina experimentan un modesto incremento de la presión arterial (PA) y de la frecuencia cardíaca (FC); tal y como se recoge en la ficha técnica de Strattera®.

Sin embargo, en esta revisión se observó que una proporción de pacientes tratados con atomoxetina (aproximadamente 6-12% de niños y adultos) experimentaron cambios clínicamente relevantes en la FC (20 lpm o más) o en la PA (15-20 mm Hg o más).

Adicionalmente, en un número reducido (15-32%) con cambios clínicamente relevantes en la PA y la FC, éstos se mantuvieron en el tiempo o progresaron. Se considera necesaria una evaluación clínica y cardiovascular antes y durante el tratamiento con atomoxetina. En el caso de que antes del inicio o durante el tratamiento se identificasen antecedentes o la aparición de enfermedad cardiovascular, se debe llevar a cabo una valoración por un cardiólogo.

Tomando como base estas conclusiones, la AEMPS establece las siguientes recomendaciones para los profesionales sanitarios:

- El uso de atomoxetina está contraindicado en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves en los que se puede esperar un deterioro con un incremento de la presión arterial o en la frecuencia cardíaca clínicamente importante.
- Si se decide instaurar tratamiento, se recomienda realizar un examen físico e historia clínica para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca.
- Atomoxetina debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión, taquicardia, o enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares.
- La FC y la PA se deben medir y registrar en todos los pacientes antes de que comiencen el tratamiento con atomoxetina, así como después de cada ajuste de dosis y al menos cada 6 meses durante el tratamiento. Si el

paciente desarrolla síntomas que sugieran un trastorno cardíaco durante el tratamiento, debe ser remitido a un cardiólogo para una evaluación inmediata.

7.- Domperidona y riesgo cardíaco

Actualmente la ficha técnica incluye información sobre el riesgo de prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma.

Las agencias nacionales de medicamentos europeas han revisado la información sobre la asociación de muerte súbita y domperidona.

La conclusión de esta evaluación indica que la domperidona puede asociarse con un ligero aumento del riesgo de sufrir arritmias ventriculares graves o muerte súbita de origen cardíaco, en particular en pacientes mayores con dosis altas. El balance beneficio/riesgo de domperidona en sus indicaciones autorizadas se mantiene favorable.

De acuerdo con estas conclusiones la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Valorar los antecedentes de patología cardíaca antes de prescribir domperidona, con especial precaución en pacientes con antecedentes de prolongación de intervalos de la conducción cardíaca, particularmente QTc, con trastornos electrolíticos significativos o enfermedades cardíacas subyacentes como insuficiencia cardíaca congestiva.
- Utilizar la menor dosis eficaz posible, tanto en adultos como en niños.
- Tener especial precaución en el uso de domperidona en pacientes de edad avanzada o en aquellos que utilizan dosis altas de domperidona.

8.- Rosuvastatina: riesgo de ginecomastia

Tras la identificación de una señal de farmacovigilancia de ginecomastia con rosuvastatina, las agencias de medicamentos nacionales de la Unión Europea han revisado la información procedente de ensayos clínicos, notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de casos publicados en la literatura. Por otra parte, la ginecomastia se ha identificado como posible reacción adversa de atorvastatina.

Tomando como base esta información, se ha concluido que no se puede descartar la asociación de rosuvastatina y ginecomastia. La rosuvastatina podría contribuir a la aparición de ginecomastia en pacientes susceptibles (p. ej. pacientes obesos o de edad avanzada).

Se incorporará la ginecomastia como posible reacción adversa en la ficha técnica de los medicamentos con rosuvastatina, con una frecuencia de aparición muy rara.

9.- Tibolona: riesgo de tromboembolismo venoso, infarto de miocardio, cáncer de mama y cáncer de ovario

Se ha evaluado el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) con tibolona a partir de las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas que se habían recibido, de los datos procedentes de ensayos clínicos y de un estudio de casos y controles realizado con la base de datos inglesa GPRD, diseñado para investigar el efecto de tibolona y otras terapias

hormonales sobre la incidencia del TEV. Los resultados de este último estudio muestran que el riesgo de TEV asociado al uso de tibolona es inferior al de la terapia hormonal sustitutiva convencional. En cualquier caso, estos datos son tan limitados que no permiten excluir la existencia de un pequeño riesgo de TEV entre las pacientes que toman tibolona en comparación con las pacientes que no toman este medicamento.

El riesgo de infarto agudo de miocardio se evaluó a partir de otro estudio epidemiológico llevado a cabo con la misma base de datos. El número de pacientes que se encontraban en tratamiento con tibolona era demasiado pequeño como para poder detectar diferencias con respecto al grupo de pacientes no tratados. Aunque los datos resultan insuficientes para calcular la magnitud exacta del posible riesgo, sugieren que la tibolona no protege a las mujeres postmenopáusicas frente al infarto agudo de miocardio.

El riesgo de cáncer de mama y ovario fue evaluado a partir del estudio denominado *The Million Women*, a partir del cual se concluyó que el riesgo relativo de cáncer de ovario asociado al uso de tibolona resulta similar al que se asocia con otros tipos de tratamiento hormonal sustitutivo.

Se incluirá información detallada sobre todos estos aspectos en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen tibolona. El reanálisis de los datos de otro de los estudios evaluados no justifica sin embargo modificar la información que actualmente figura sobre el riesgo de accidente cerebrovascular y que se encuentra basada en el estudio LIFT.

10.- Topiramato y riesgo de malformaciones congénitas

Se han evaluado los datos procedentes de dos registros (uno inglés y otro americano) puestos en marcha para valorar el uso de los medicamentos antiepilépticos durante el embarazo. En ambos registros aparecen casos de malformaciones graves en recién nacidos de madres que fueron tratadas, tanto en monoterapia como en combinación, con topiramato. Aunque el número de casos observados aún es relativamente pequeño, los datos continúan mostrando un incremento de riesgo. La información no clínica también muestra claramente este potencial teratogénico.

En consecuencia, se va a proceder a actualizar con esta nueva información la ficha técnica y el prospecto de todos los medicamentos que contienen topiramato. Se hará constar que los niños expuestos durante el primer trimestre del embarazo a un tratamiento en monoterapia con este medicamento presentan un mayor riesgo de sufrir malformaciones congénitas, por ejemplo: defectos craneofaciales como paladar hendido y labio leporino; hipospadias; y defectos en los que se ven afectados diversos sistemas del organismo del recién nacido.

11.- Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma.

Los datos de un ensayo clínico en voluntarios sanos a los que se les administró escitalopram han mostrado un alargamiento del intervalo QT dosis dependiente. Y el análisis de las notificaciones

espontáneas de sospechas de reacciones adversas ha identificado casos de arritmia ventricular incluyendo Torsade de Pointes.

Por tanto, la AEMPS informa de que:

- En pacientes mayores de 65 años, la dosis máxima recomendada pasa a ser de 10 mg al día.
- Se contraindica su uso en las siguientes situaciones:
 - Antecedentes de intervalo QT alargado o síndrome congénito del QT largo.
 - Uso concomitante con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT.
- Utilizarlo con precaución en pacientes en los que coexistan otros factores de riesgo para Torsade de Pointes.

12.- Espironolactona y riesgo de hiperpotasemia.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios las siguientes medidas en pacientes tratados con espironolactona:

- Vigilar las concentraciones de potasio en sangre en pacientes con insuficiencia cardíaca clases III y IV de la NYHA.
- En ICC no superar los 50 mg diarios
- Evitar el uso con otros diuréticos ahorradores de potasio o antagonistas de la aldosterona.
- Evitar suplementos de potasio orales con potasio sérico > 3,5 mmol/L.
- Recordar que el uso simultáneo con IECA, ARA-II, betabloqueantes, heparinas, AINE y sal de mesa para hipertensos facilita la aparición de hiperpotasemia.
- Controlar el potasio y creatinina séricos en la semana siguiente al inicio del tratamiento o si se aumenta la dosis de espironolactona, posteriormente cada mes durante los 3 primeros meses, luego cada trimestre durante un año y tras el año de tratamiento, cada seis meses.
- En pacientes de más de 80 años valorar una posible insuficiencia renal oculta.
- Interrumpir transitoria o definitivamente el tratamiento si los niveles séricos de potasio son > 5 mmol/L o de creatinina son > 4 mg/dL.

13.- Antiepilépticos y riesgo de alteraciones óseas

El grupo de trabajo de farmacovigilancia (PhVWP) del CHMP acordó llevar a cabo una revisión sobre la asociación entre el uso de antiepilépticos y la disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia y fracturas osteoporóticas. La revisión llevada a cabo ha incluido datos de estudios no clínicos y de estudios epidemiológicos publicados, así como datos procedentes de notificación espontánea de reacciones adversas en la UE.

Se ha concluido que se debe incluir en la ficha técnica y el prospecto de medicamentos con fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, oxcarbacepina, primidona y valproato información relativa al riesgo de alteraciones óseas, incluyendo disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia y fracturas osteoporóticas en pacientes tratados a

largo plazo.

La información disponible relativa a otros antiepilépticos se considera muy limitada e insuficiente para establecer una relación causal con otras alteraciones óseas diferentes a la osteomalacia y no se considera necesario actualizar la información del producto.

14.- Dabigatrán (▲Pradaxa®) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal

El CHMP ha recomendado modificar la ficha técnica de Pradaxa® con objeto de intensificar las precauciones relativas al control de la función renal en pacientes candidatos al tratamiento con dabigatrán o que ya lo están recibiendo:

- Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán evaluar la función renal, calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), y excluir a pacientes con ACr < 30 ml/min.
- Evaluar la función renal cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (hipovolemia, deshidratación, uso concomitante de determinados medicamentos).
- En mayores de 75 años o con insuficiencia renal moderada o leve, evaluar la función renal al menos una vez al año.

15.- Metoclopramida: Restricciones de uso en niños y adolescentes.

En Europa se está evaluando el uso de productos en la población pediátrica. Después de la evaluación del uso de metoclopramida se ha decidido:

- Contraindicarla en menores de 1 año.
- No recomendar su uso entre 1 y 18 años

16.- Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma

En base a los resultados de la evaluación realizada, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

- La dosis máxima recomendada pasa a ser de 40 mg al día.
- En ancianos y en disfunción hepática, la dosis máxima no superará los 20 mg diarios.
- Se contraindica su uso en pacientes:
 - Con antecedentes de intervalo QT alargado o síndrome congénito del QT largo.
 - En tratamiento con algún medicamento con capacidad para prolongar el intervalo QT.
- Se recomienda precaución en pacientes en los que coexistan otros factores de riesgo de desarrollar Torsade de Pointes, por ejemplo aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de

miocardio, bradiarritmias o predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia por enfermedad o medicación concomitante.

17.- Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II): los datos disponibles no apoyan su asociación con el riesgo de cáncer

El CHMP ha revisado la información sobre este asunto, incluyendo los datos procedentes de metanálisis de ensayos clínicos, estudios epidemiológicos y estudios experimentales.

Esta revisión concluye que actualmente no existe evidencia de que el uso de ARA II se asocie a la aparición de nuevos casos de cáncer en los pacientes tratados, manteniéndose el balance beneficio-riesgo favorable de estos medicamentos en sus indicaciones autorizadas.

18.- Derivados terpénicos en supositorios: restricciones de uso en niños

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre la contraindicación en niños menores de 30 meses o con antecedentes de convulsiones febriles o epilepsia del uso de medicamentos en forma de supositorios que contienen derivados terpénicos (alcanfor, cineol, citral, eucalipto, mentol, niaouli, pino, terpineol, terpinina, tomillo, trementina).

19.- Dronedarona: conclusiones de la reevaluación de su relación beneficio-riesgo

Como continuación de la nota informativa SGMUH (FV) 14/2011, de 21 de julio, la AEMPS ha informado a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones finales de la reevaluación del balance beneficio-riesgo de dronedarona:

- Dronedarona mantiene un balance beneficio-riesgo favorable en una población limitada de pacientes.
- Se han introducido nuevas restricciones de uso, contraindicaciones y recomendaciones de monitorización de las funciones cardiovascular, hepática, pulmonar y renal al inicio y durante el tratamiento.

20.- Lenalidomida (Revlimid®) y riesgo de segundas neoplasias

El CHMP ha revisado el balance beneficio-riesgo de Revlimid® en sus indicaciones autorizadas, después de que tres nuevos estudios mostrasen una incidencia superior de nuevos cánceres en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado y tratados con lenalidomida y otros tratamientos concomitantes. Estos estudios se llevaron a cabo en situaciones diferentes a las indicaciones autorizadas para Revlimid®. Adicionalmente, el CHMP ha revisado los datos disponibles en relación con el uso de lenalidomida en la

indicación autorizada, incluyendo datos procedentes de estudios y de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas.

La conclusión de esta evaluación ha sido que, aunque en el contexto de la indicación autorizada para Revlimid® se ha observado una mayor frecuencia de nuevas neoplasias en pacientes tratados con lenalidomida (3,98 vs 1,38 casos por 100 años-paciente), su balance beneficio-riesgo se mantiene favorable en las indicaciones autorizadas, particularmente por el aumento de la supervivencia observada en los pacientes tratados.

21.- Medicamentos con riesgo conocido de Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica

Con objeto de facilitar la detección temprana y por lo tanto la mejora de la evolución clínica de estas reacciones adversas, las agencias de medicamentos nacionales de la UE han acordado a través del Grupo de Farmacovigilancia del CHMP, los puntos fundamentales sobre las advertencias que deben incluirse en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen principios activos con riesgo conocido, muy poco frecuente pero grave, de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y de necrolisis epidérmica tóxica (NET). Estos principios activos son: alopurinol, carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, nevirapina, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfafurazol, sulfametoxazol y sulfasalazina.

22.- Revatio® (sildenafil para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar): aumento del riesgo de mortalidad en pacientes pediátricos en dosis superiores a las recomendadas

En un estudio clínico para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes pediátricos con dosis comprendidas entre 10 y 80 mg tres veces al día de sildenafil, se observó un riesgo mayor de mortalidad entre los pacientes de los grupos del estudio que recibían dosis superiores, en comparación con los que recibían dosis menores de sildenafil. La incidencia de muertes en los grupos de dosis altas, medias y bajas fue del 20% (20 de 100), del 14% (10 de 74) y del 9% (5 de 55), respectivamente. Se recuerda a los médicos prescriptores que no se deben usar dosis de Revatio® superiores a las recomendadas en la ficha técnica, la cual ha sido actualizada para incluir esta nueva información.

Las notas informativas completas están disponibles en

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/home.htm> y en <http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/historicoNotas.htm>

Puede suscribirse a la información de seguridad en

<https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/> o en <https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado, identificados mediante el triángulo amarillo (1)**
- **Para todos los medicamentos**
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, hospitalización o prolongación de ésta, y cualquier otra reacción médicamente importante.
 - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.



BOLETÍN INFORMATIVO
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

(1) <https://sinaem.agemed.es/trianguloamarillo>

Dirigir la correspondencia a
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Sº de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios
Sub Gral de Evaluación y Control
D Gral de Ordenación e Inspección

Pº de Recoletos, 14 - 2ª Planta - 28001 MADRID - Tfno. 91 426 9231/17 - Fax 91 426 92 18

Correo Electrónico: cfv.cm@salud.madrid.org

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>

ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

Este número no tiene versión impresa

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en

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

Notificación electrónica en <https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/adversas.aspx>



Dirección General de Ordenación e Inspección

CONSEJERÍA DE SANIDAD

Comunidad de Madrid



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios