

Boletín Informativo de Farmacovigilancia de Extremadura

Edita: Dirección General de Salud Pública. Servicio Extremeño de Salud

Número 7. Abril 2012

Contenido


1. Seguridad de Dabigatran.
2. Estudio de farmacovigilancia en Extremadura en el año 2011.
3. Resúmenes de Notas Informativas del año 2012 emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Recordatorio:

¿Qué y cómo notificar?
¿Dónde encontrar tarjetas amarillas?

Autores: Eva M.^a Trejo Suárez, Julián Mauro Ramos Aceitero.
Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura. Subdirección de Epidemiología.

1. Seguridad de Dabigatrán.

Dabigatrán¹ es un anticoagulante oral, inhibidor de la trombina. Se encuentra comercializado en España bajo el nombre de Pradaxa[®]  desde marzo de 2008 para la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla. En agosto de 2011 fue autorizado para una nueva indicación: prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular.

Los efectos adversos² más frecuentes son náuseas (22.4%), vómitos (16.5%), estreñimiento (11.7%), insomnio (8.0%), y edema periférico (6.5%), siendo la hemorragia el efecto adverso más importante del tratamiento con anticoagulantes orales.

El uso de Dabigatran está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) dado que la eliminación del mismo se realiza mayoritariamente por vía renal, hemorragia activa clínicamente significativa y lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia, alteración de la hemostasia, insuficiencia o enfermedad hepática y tratamiento concomitante con quinidina. Dabigatran es sustrato de la glicoproteína -p por lo que hay que tener precaución con la administración simultánea de fármacos inhibidores o inductores de la misma.

En octubre³ de 2011 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota informativa de seguridad acerca de la aparición de episodios hemorrágicos sobre todo en aquellos pacientes con otros factores de riesgo que incrementan el riesgo de sangrado como son la edad > 75 años, insuficiencia renal moderada, bajo peso corporal, interacciones farmacodinámicas con otros medicamentos o patologías que comportan riesgo hemorrágico, informando por ello de nuevas recomendaciones de vigilancia y control de la función renal en pacientes antes de iniciar tratamiento con Dabigatran y durante el mismo.

NOTIFICACIONES EN FEDRA

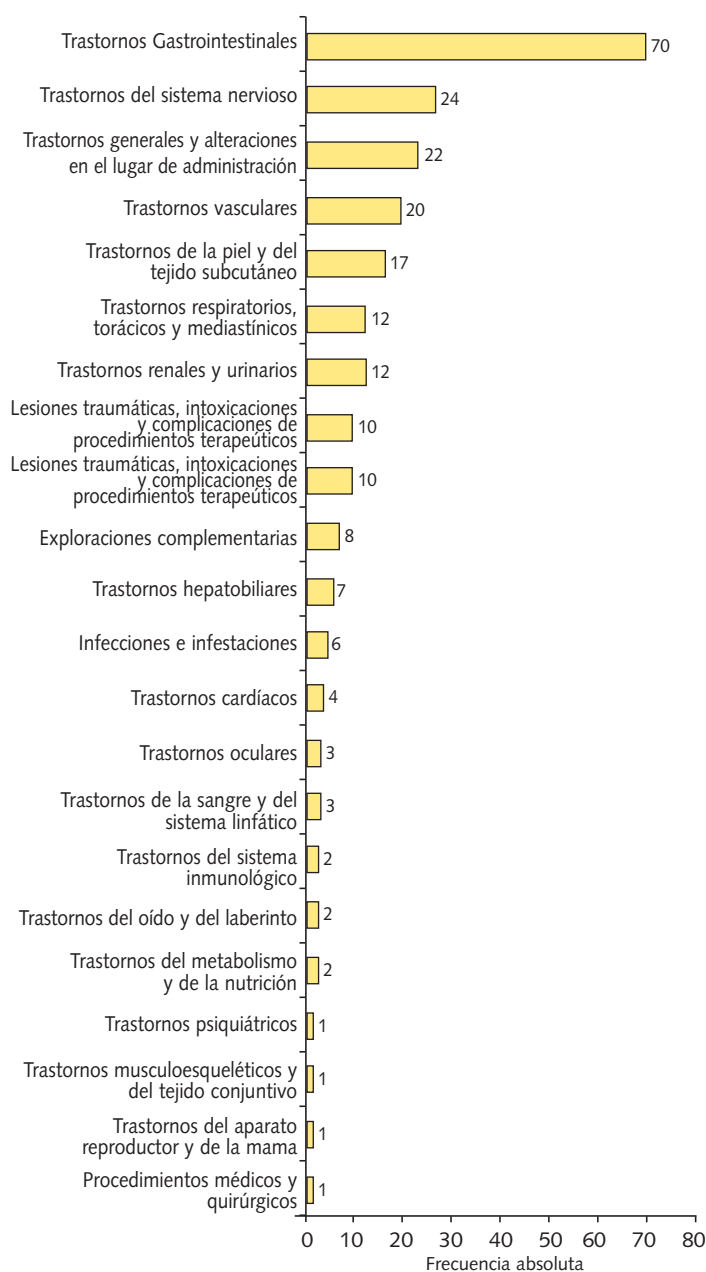
En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA), hasta fecha 26.04.2012 se han registrado 119 notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas con Dabigatran, 5 casos han sido codificados desde el Centro de Farmacovigilancia de Extremadura, de los cuales 3 han sido mortales. El 83% fueron clasificadas como graves y el 10% de estas resultaron mortales.

El rango de edad de los pacientes oscila entre 42 a 94 años de edad (en 18 pacientes no consta la edad), un 48% son varones, un 49% mujeres y en el resto se desconoce el sexo. Entre las notificaciones recibidas hay 11 fallecimientos, 57 pacientes requirieron ingreso hospitalario por la RAM, en 3 la RAM prolongó el ingreso y en

35 pacientes, aunque no se produjo ninguna de las situaciones anteriores se consideró la reacción médicamente significativa.

En la figura 1 se recogen los órganos o sistemas más frecuentemente implicados en las sospechas de reacciones adversas notificadas.

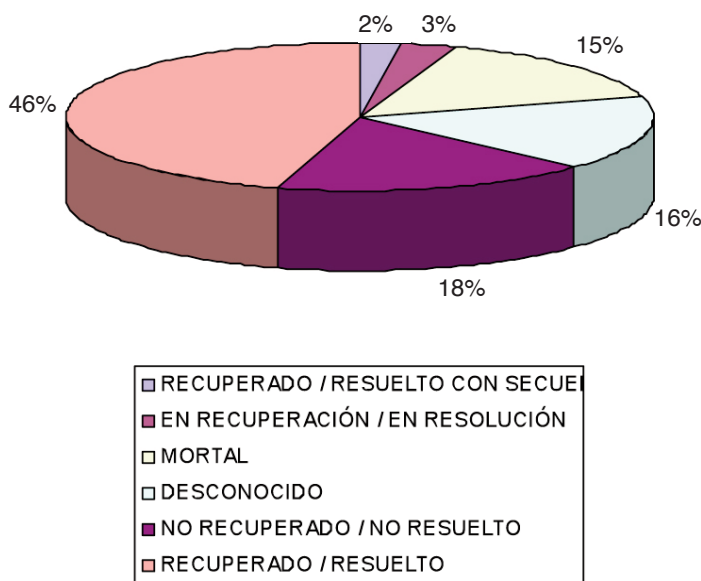
Figura 1. Distribución por órgano de las notificaciones espontáneas cargadas en FEDRA hasta el 26 de abril de 2012.



La mayoría de las notificaciones corresponden a trastornos gastrointestinales (70), seguido de trastornos del sistema nervioso (24) y trastornos generales (22).

En los 119 casos notificados se recogen 229 términos de reacciones adversas de las cuales 49 son hemorragias (23 gastrointestinales, 11 rectales y 8 cerebrales entre otras). El desenlace de cada una de ellas se recogen en la figura 2.

Figura 2. Distribución según desenlace de las notificaciones espontáneas cargadas en FEDRA hasta el 26 de abril de 2012.



Como conclusión final cabe destacar que frente a la ventaja de la no necesidad de monitorización periódica del efecto anticoagulante, dabigatran presenta una serie de desventajas tales como:

- No se dispone de un **antídoto**⁴ específico por lo que las medidas en caso de hemorragia mayor son las enérgicas de las emergencias, siendo muy problemático el tratamiento de episodios hemorrágicos sobre todo en pacientes a los que se practica una intervención quirúrgica con un riesgo elevado de hemorragia.
- La pauta de administración de dos veces al día puede dificultar el cumplimiento por parte de los pacientes.
- La menor duración de acción puede aumentar la vulnerabilidad a un efecto de "rebote" si se deja de tomar alguna dosis.
- Presenta un elevado coste económico frente a otras alternativas.

Al ser un medicamento nuevo debe aumentarse su vigilancia y reforzar la información de un uso seguro del mismo, además de notificar **TODAS** las reacciones adversas que se sospechen durante su uso.

Bibliografía

1. Ficha técnica o resumen de las características del producto. En http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/000829/WC500041062.pdf
3. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_21-2011.htm
4. Hoja de evaluación de Nuevos Medicamentos. Oficina de Evaluación de Medicamentos. Servicio Extremeño de salud.

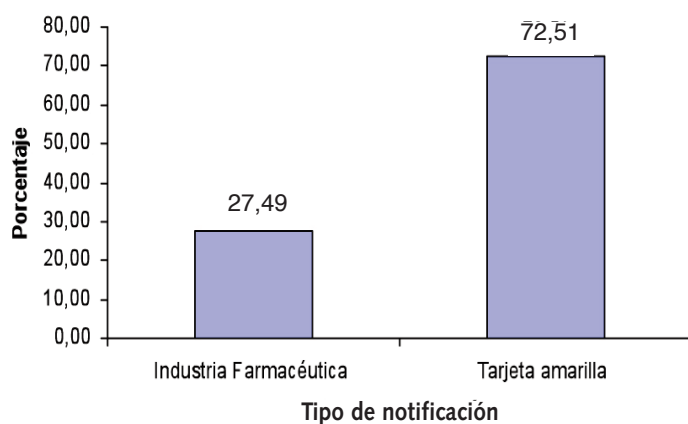
2. Estudio de Farmacovigilancia en Extremadura en el año 2011.

Desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2011, se han recogido en el Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura (incluyendo seguimientos¹ y duplicados²) 291 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), en las que se comunican 520 reacciones adversas atribuidas a 1180 fármacos y con información mínima para ser incluidas en la base de datos FEDRA (base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia Humana-SEFV-H). Esto supone una tasa de notificación de 26,23 notificaciones por 100.000 habitantes/año (censo de población de Extremadura a 1 de enero de 2011: 1109367 habitantes³). Estas notificaciones proceden de dos fuentes: de los profesionales sanitarios mediante tarjeta amarilla directamente al Centro Autonómico (211) y de la industria farmacéutica o Titulares de Autorización de comercialización (TAC) que según el RD.1344/2007 deben notificar las RAM graves que ocurren en Extremadura por vía electrónica y corresponden a notificaciones espontáneas que los TAC tienen conocimiento a través de los Profesionales Sanitarios, así como las procedentes de estudios postautorización y publicaciones.

Notificaciones procedentes de Tarjetas Amarillas y de la Industria Farmacéutica.

De las 291 notificaciones recibidas, el 72,51% corresponden a notificaciones de profesionales sanitarios mediante tarjeta amarilla y el 27,49 % corresponden a notificaciones procedentes de la industria farmacéutica (figura1).

Figura 1. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura (2011). Distribución según tipo de notificación.



1 seguimiento: información adicional acerca de una notificación recibida previamente.

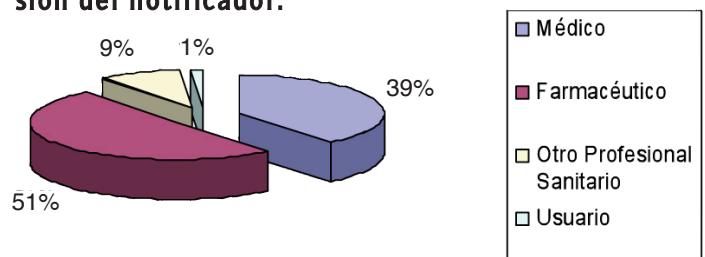
2 duplicado: notificación que contiene la misma información de un mismo caso recibido previamente por otra vía.

3 fuente de información: INE (Instituto Nacional de Estadística)

Distribución de las notificaciones según la profesión del notificador.

En cuanto a los profesionales sanitarios que realizaron las notificaciones de sospechas de RAM en este periodo, 146 fueron comunicadas por farmacéuticos, 114 por médicos, 27 por otro profesional sanitario y 4 por usuarios (figura 2).

Figura 2. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura (2011). Distribución según la profesión del notificador.



Distribución de las notificaciones según la provincia de procedencia.

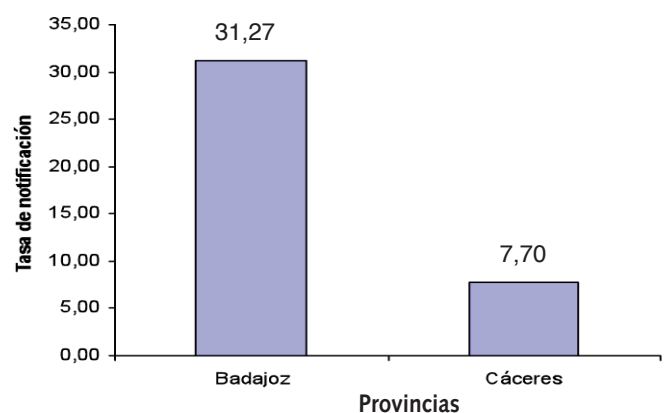
Las notificaciones recibidas mediante tarjeta amarilla e industria farmacéutica se han distribuido del siguiente modo según la provincia de procedencia:

Tabla 1. Distribución del número de notificaciones recibidas en el Centro de Farmacovigilancia de Extremadura por provincias (año 2011).

Provincia	n.º de notificaciones	tasa (por 10.000 hab./año) ^a
Badajoz	217	31,27
Cáceres	32	7,70
Descon	42	
Total Extremadura	291	26,23

^a fuente de información INE (Instituto Nacional de Estadística)

Figura 3. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura (2011). Distribución de la tasa de notificación (por 100.000 hab./año) por provincias.

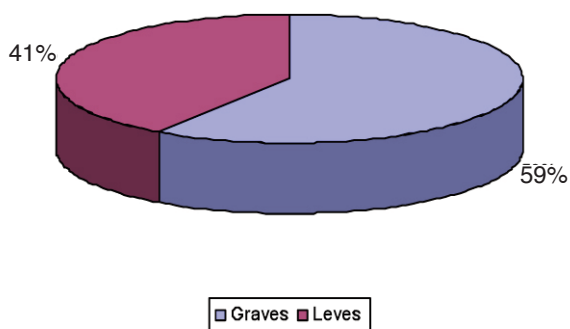


La provincia de Badajoz tiene una mayor tasa de notificación con tasas de 31,27 notificaciones por 100000 hab./año con respecto a la de Cáceres con una tasa de notificación de 7,70 notificaciones por 100000 hab./año.

Distribución de las notificaciones según la gravedad.

Según la gravedad de las sospechas de RAM del total de las notificaciones recibidas, un 59% han sido graves y un 41% no graves (figura 4).

Figura 4. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura (2011). Distribución según gravedad.

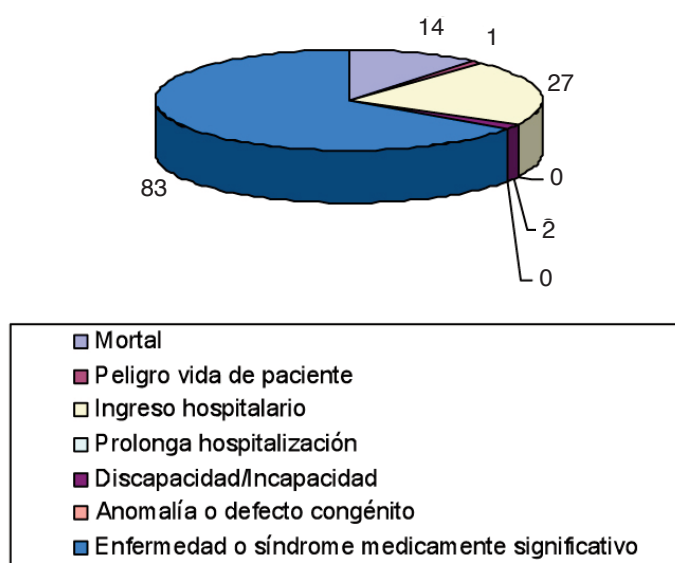


Distribución de las notificaciones según criterios de gravedad.

Los criterios de gravedad del SEFV-H son: "Mortal", "Pone en peligro la vida del paciente", "Precisa ingreso hospitalario", "Prolonga hospitalización", "Produce una discapacidad/ incapacidad persistente o significativa", "Ocasiona anomalías o defectos congénitos" y "Enfermedad o síndrome médicamente significativo".

Así, del total de las notificaciones graves recibidas se distribuyen según criterios de gravedad tal y como se observa en la figura 5.

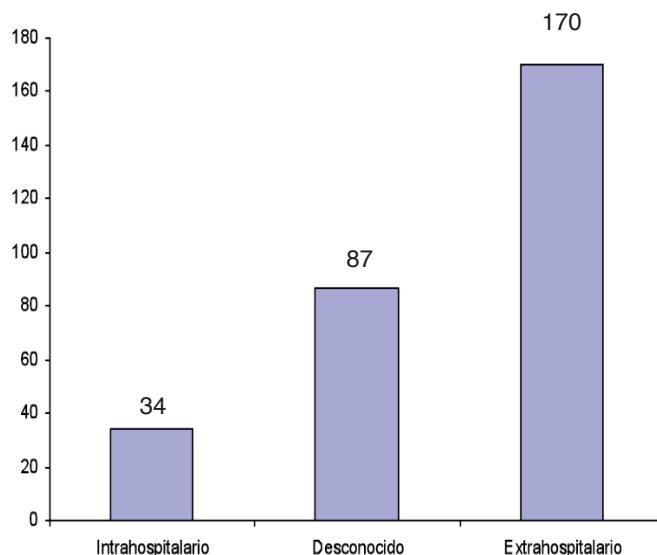
Figura 5. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura (2011). Distribución según criterios de gravedad.



Distribución de las notificaciones según nivel asistencial.

Según el nivel asistencial del que provienen las notificaciones, 170 pertenecen al ámbito extrahospitalario, 87 desconocidos y 34 intrahospitalarios (figura 6).

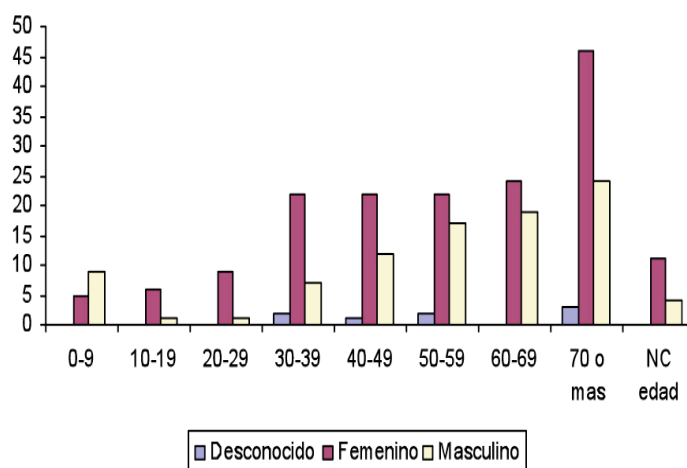
Figura 6. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura (2011). Distribución según nivel asistencial.



Distribución de las notificaciones según nivel sexo y edad.

Por edad, el grupo de pacientes de 70 años o más es el más numeroso dentro de las notificaciones recibidas (73), y por sexo es el femenino el de mayor notificación (167).

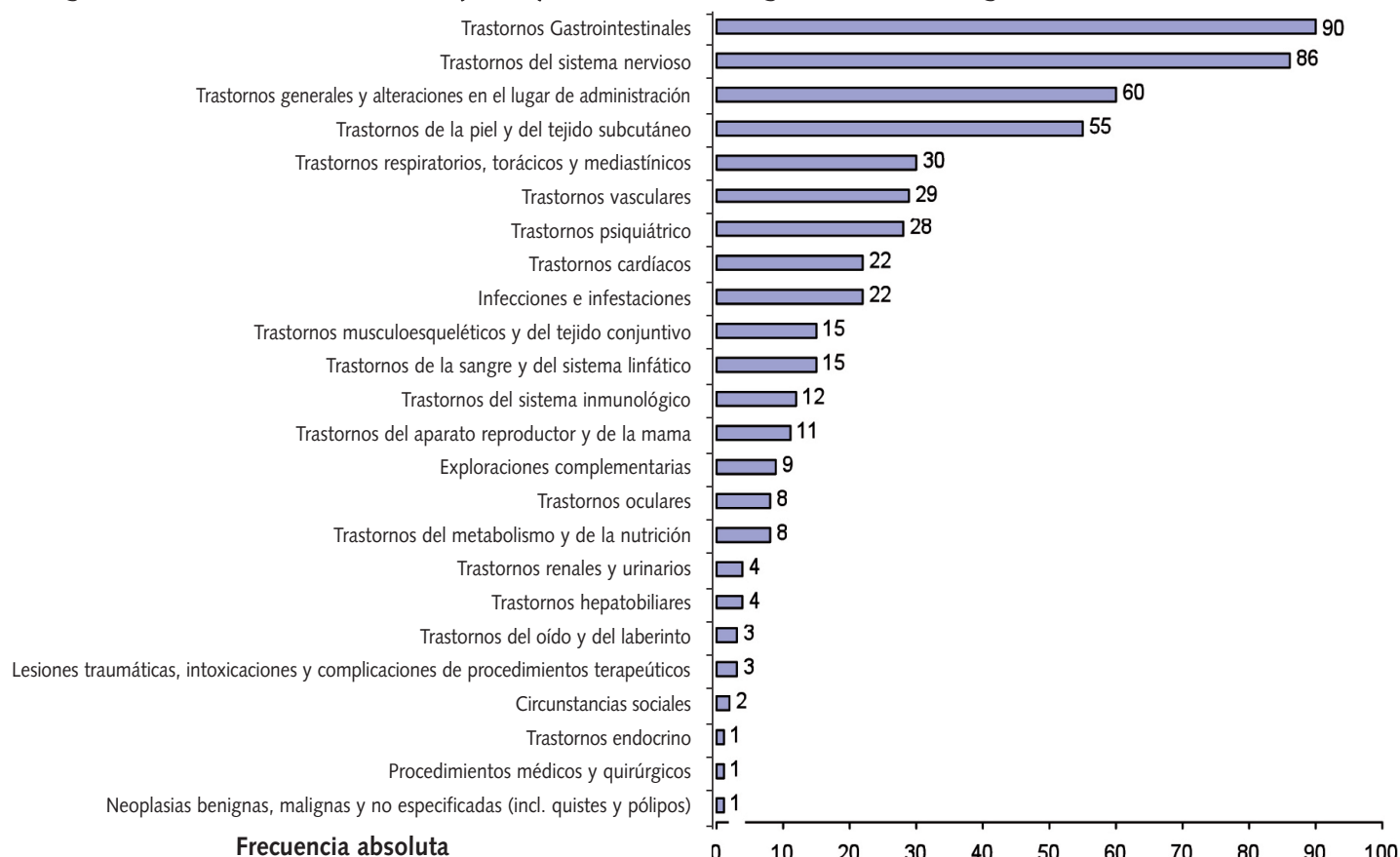
Figura 7. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura (2011). Distribución según género y edad.



Distribución de las notificaciones según el órgano o sistema afectado.

La figura 8 recoge la distribución del total de las RAM recibidas en función del órgano o sistema afectado, siendo mayoritarios los trastornos gastrointestinales (90) seguido de los trastornos del sistema nervioso (86).

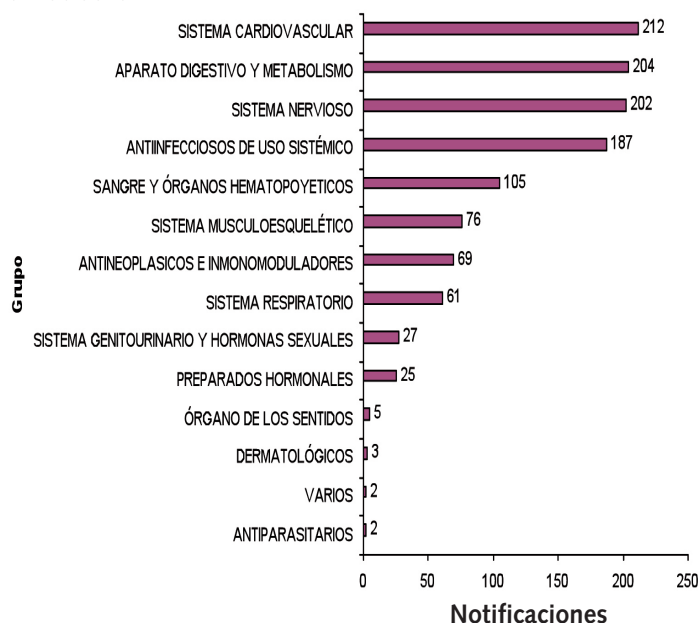
Figura 8. RAM en Extremadura (2011). Distribución según sistema u órgano afectado.



Distribución de las reacciones adversas notificadas según la clasificación anatómica del medicamento sospechoso de producir la reacción.

Según la clasificación anatómica de medicamentos (ATC) establecida según el Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, el grupo de fármacos sospechosos de producir la reacción con más notificaciones (212) es el de sistema cardiovascular, seguido de aparato digestivo y metabolismo (204) y sistema nervioso (202) (figura 9).

Figura 9. RAM en Extremadura (2011). Clasificación anatómica del medicamento sospechoso de producir la reacción.



3. Resúmenes de Notas informativas del año 2012 emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Se incluyen resúmenes de las notas informativas emitidas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) durante el año 2012, y que han sido difundidas en su momento por la Consejería de Salud y Política Social.

3.1 LA EVALUACIÓN EUROPEA DE LA SOMATROPINA CONFIRMA LA RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO FAVORABLE EN LAS CONDICIONES DE USO AUTORIZADAS.

La somatropina es una hormona de crecimiento humana obtenida por tecnología de ADN recombinante. Se utiliza para el tratamiento de distintas entidades clínicas que cursan con déficit de crecimiento y talla baja entre las que se incluyen: trastorno del crecimiento por secreción insuficiente de hormona de crecimiento, trastorno del crecimiento asociado a Síndrome de Turner o insuficiencia renal crónica y trastorno del crecimiento en niños nacidos pequeños para su edad gestacional.

En diciembre de 2010, se inicia una revisión por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), tras conocerse los resultados preliminares de un estudio epidemiológico realizado en Francia que sugerían que los pacientes adultos que habían sido tratados con somatropina durante la infancia presentaban un riesgo de mortalidad superior al de la población general.

Tras la evaluación europea llevada a cabo, se confirma que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen somatropina permanece favorable para las indicaciones terapéuticas y dosis autorizadas.

Somatropina no debe administrarse si existe evidencia de actividad tumoral y no deben excederse las dosis máximas establecidas.

El texto completo de esta alerta está disponible en la página web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NIMUH_26-2011.pdf

3.2 RIESGO DE HIPOMAGNESEMIA ASOCIADO A LOS MEDICAMENTOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP).

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) inhiben la secreción de ácido gástrico, por bloqueo del sistema enzimático adenosina trifosfatasa de hidrógeno-potasio de las células parietales gástricas. Actualmente se encuentran autorizados un importante número de medicamentos que contienen IBP (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol), constituyendo uno de los grupos farmacológicos más ampliamente utilizados.

En septiembre de 2008, el Centro Regional de Farmacovigilancia de Andalucía recibió la primera notificación espontánea de un caso de hipomagnesemia grave asociada al

uso de un IBP. Tras el análisis realizado, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- **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:**

- o **Sometidos a tratamientos prolongados con IBP.**

- o **Que estén tomando IBP junto con digoxina o cualquier otro medicamento con capacidad para reducir los niveles plasmáticos de magnesio (ej.: diuréticos).**

El texto completo de esta alerta está disponible en la página web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf

3.3 ▲ VICTRELIS® (BOCEPREVIR): INTERACCIÓN CON LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH ATAZANAVIR, DARUNAVIR Y LOPINAVIR.

Victrelis® (boceprevir) está indicado para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C de genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente, o en los que ha fracasado el tratamiento previo.

Se ha llevado a cabo un estudio realizado en 39 voluntarios sanos para evaluar la posible interacción entre Victrelis® y los inhibidores de la proteasa del VIH, atazanavir, darunavir y lopinavir administrados conjuntamente.

Como medida de precaución, a la espera de los resultados de ensayos clínicos que muestren la relevancia clínica de esta interacción:

- **No se debe administrar conjuntamente Victrelis® con darunavir o lopinavir (administrados con ritonavir).**

- **La administración conjunta de Victrelis® con atazanavir (administrado con ritonavir) deberá valorarse caso a caso en pacientes que muestren supresión virológica y tengan cepas no resistentes al tratamiento frente al VIH.**

El texto completo de esta alerta está disponible en la página web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_02-2012.pdf

3.4 ALISKIRENO (▲ RASILEZ®, ▲ RIPRAZO®, ▲ RASILEZ HTC®): CONCLUSIONES DE LA REEVALUACIÓN DEL BALANCE BENEFICIO-RIESGO.

Aliskireno es un inhibidor de la renina, indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Se encuentra disponible en España como monofármaco (Rasilez®, Riprazo®) o asociado a hidroclorotiazida (Rasilez HTC®).

Después de la revisión del balance beneficio-riesgo, se han introducido nuevas restricciones de uso de aliskireno en asociación con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o con antagonistas de receptores de angiotensina II (ARAI):

- El uso combinado de aliskireno con IECA o con ARAII está contraindicado en pacientes diabéticos y en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.
- Para el resto de los pacientes no se recomienda el uso de aliskireno junto con IECA o ARAII.

El texto completo de esta alerta está disponible en la página web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_03-2012.pdf

3.5 RANELATO DE ESTRONCIO (OSSEOR®, PROTELOS®): RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y REACCIONES DERMATOLÓGICAS GRAVES. NUEVAS CONTRAINDICACIONES DE USO.

Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®), está autorizado en la Unión Europea desde el año 2004 para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres tras la menopausia a fin de reducir la aparición de fracturas vertebrales y de cadera.

Con motivo de la publicación en Francia de un estudio en el que identificaron 199 reacciones adversas graves¹, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), ha revisado el balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio. Aproximadamente la mitad de los casos descritos en este estudio correspondía a tromboembolismo venoso (TEV) y una cuarta parte a reacciones dermatológicas.

Después de la revisión del balance beneficio-riesgo, se han introducido **nuevas contraindicaciones** de uso de ranelato de estroncio, no debiendo utilizarse en:

- Pacientes con tromboembolismo venoso actual o previo (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar).
- Pacientes inmovilizados de forma temporal o permanente.

Adicionalmente, se debe informar a los pacientes sobre la posible aparición de reacciones dermatológicas graves y de sus posibles signos y síntomas con objeto de facilitar la detección precoz de este tipo de reacciones.

El texto completo de esta alerta está disponible en la página web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_04-2012.pdf

3.6 PARACETAMOL DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA (IV): CASOS DE ERRORES DE DOSIFICACIÓN.

En España, Perfalgan® 10mg/ml solución para perfusión se encuentra autorizado desde enero de 2002 para el tratamiento a corto plazo en adultos y niños, del dolor moderado especialmente después de cirugía, y para el tratamiento a corto plazo de la fiebre, cuando la administración por vía intravenosa está justificada clínicamente por una necesidad urgente de tratar el dolor o la hipertermia, y/o cuando no son posibles otras vías de administración.

Además de Perfalgan®, en España se encuentran disponibles otras soluciones de paracetamol 10mg/ml para perfusión IV.

Se han producido casos de **sobredosis** con la administración

IV de Perfalgan® 10mg/ml solución para perfusión en niños (debido a la confusión entre miligramos y mililitros) y en adultos de ≤50 kg de peso.

Para **prevenir** este riesgo se recomienda prescribir la dosis de paracetamol en mililitros. Para los pacientes, tanto adultos como niños, de ≤50 kg los cálculos de dosificación se realizarán en función del peso.

El texto completo de esta alerta está disponible en la página web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_05-2012.pdf

3.7 FINGOLIMOD (▲ GILENYA®): CONCLUSIONES SOBRE LA REVISIÓN DEL BALANCE BENEFICIO-RIESGO.

Gilenya® (fingolimod), fue autorizado en la Unión Europea en marzo de 2011 y está indicado para el tratamiento de aquellos pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente en los que la enfermedad es grave y de rápida evolución, o bien no ha respondido al tratamiento con interferón beta. En España Gilenya® se comercializó a primeros de noviembre de 2011.

En enero de 2012, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), inició la revisión del balance beneficio-riesgo de fingolimod motivada tras conocerse el caso de una paciente que falleció en los Estados Unidos durante las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis de fingolimod.

Tras la evaluación llevada a cabo se considera que el balance beneficio-riesgo de fingolimod continúa siendo favorable para la indicación actualmente autorizada.

Se refuerzan las medidas de monitorización de los pacientes tras la administración de la primera dosis del medicamento.

El texto completo de esta alerta está disponible en la página web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_06-2012.pdf

3.8 POSIBLE CONTAMINACIÓN FÚNGICA DE DOS MEDICAMENTOS DE LA EMPRESA FRANCK'S PHARMACY.

El Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos ha informado a las autoridades sanitarias europeas que se están investigando una serie de casos de endoftalmitis fúngica tras el uso de medicamentos de la empresa Franck's Pharmacy, sita en Ocala (Florida), que se utilizan en cirugía oftálmica, se trata de:

- Brilliant Blue G (BBG) dye (tintura de azul brillante)
- Triamcinolona intraocular.

El CDC ha informado también que esta empresa cuenta con clientes en varios países de la Unión Europea, entre ellos España, y ha facilitado los datos de dichos clientes, que habrían adquirido el medicamento BBG y ya han sido contactados por la Agencia. No obstante, se considera necesario publicar esta información en nuestra web por si hubiera otros profesionales sanitarios que utilicen estos medicamentos. Ninguno de los medicamentos mencionados de la empresa Franck's Pharmacy está autorizado en España.

El texto completo de esta alerta está disponible en la página web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medillegales/2012/docs/ICM_MI_11-2012.pdf

Puede descargar este boletín en el Portal del Ses a través del Gestor documental-Salud Pública-Farmacovigilancia.

