

# Boletín informativo de Farmacovigilancia de Extremadura

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

Número 6 - Abril 2011

## Contenido

- 1 Introducción
- 2 Estudio de farmacovigilancia en Extremadura en el año 2010
- 3 Cuadro neurológico asociado a EFFICIB® (SITAGLIPTINA + METFORMINA).
- 4 Resúmenes de Notas informativas del año 2011 emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

### Recordatorio.

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

**Autores:** Eva M<sup>a</sup> Trejo Suárez (1), Mayoral Martín L. (2), Manuel Pozzati Piñol (1), Julián Mauro Ramos Aceitero (1).

(1) Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura. Subdirección de Epidemiología.

(2) Hospital de Llerena. Medicina Interna.

### 1. Introducción.

La farmacovigilancia es una actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos. Esta actividad tiene lugar una vez que los medicamentos han sido comercializados y son usados por los pacientes en condiciones muy diversas.

De acuerdo con esta definición, el Centro de Farmacovigilancia de Extremadura lleva a cabo estas tareas de farmacovigilancia mediante distintos programas y actividades. El programa básico y principal es el llamado Programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a medicamentos (a través de la llamada "Tarjeta Amarilla"), pero además se desarrollan otros programas o actividades complementarias como son la consulta terapéutica referida a la seguridad y a la utilización de los medicamentos, formación en farmacovigilancia a los distintos profesionales sanitarios y divulgación sobre los riesgos que entraña el uso de los medicamentos y la forma de prevenirlos.

El objetivo del Programa de Notificación Espontánea ("Tarjeta Amarilla"), es la identificación de problemas asociados al uso de los medicamentos. El que exista una comunicación rápida a los distintos Centros Regionales y Nacionales de farmacovigilancia trata de reducir el tiempo necesario para confirmar la posible relación causal entre el medicamento y la reacción adversa.

### 2. Actividades del centro de Farmacovigilancia de Extremadura en 2010.

Desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2010, según la fecha de entrada de las tarjetas amarillas, se han recibido en el Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura 431 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), incluyendo seguimientos<sup>1</sup> y duplicados<sup>2</sup>, en las que se comunican 810 reacciones atribuidas a 1.505 fármacos y con información mínima para ser incluidas en la base de datos del Sistema

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

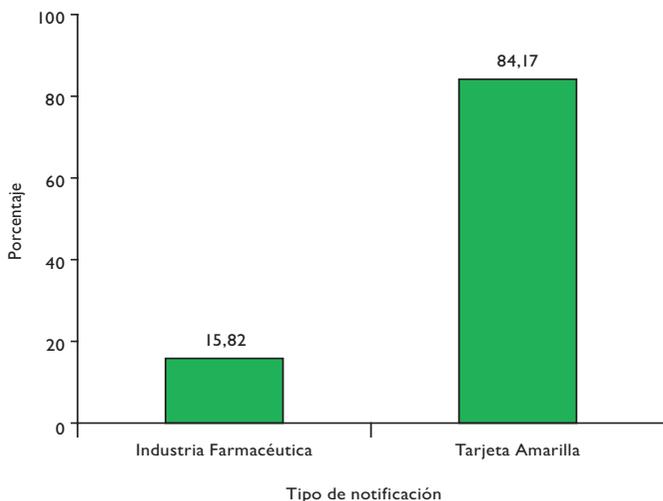
Español de Farmacovigilancia Humana (SEF-H) denominada como FEDRA. Esto supone una tasa de notificación de 38,9 notificaciones por cada 100.000 habitantes/año según el padrón de población de Extremadura a 1 de enero de 2010 publicado por el Instituto Nacional de Estadística, y que suma 1.107.220 habitantes.

Estas notificaciones proceden de dos fuentes: de los profesionales sanitarios mediante tarjeta amarilla directamente al Centro de Farmacovigilancia, 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. Estas corresponden a notificaciones espontáneas de las 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 431 notificaciones recibidas, el 84,17% (383 notificaciones), corresponden a notificaciones de profesionales sanitarios mediante tarjeta amarilla y el resto, el 15,82%, corresponden a notificaciones procedentes de la industria farmacéutica (figura 1).

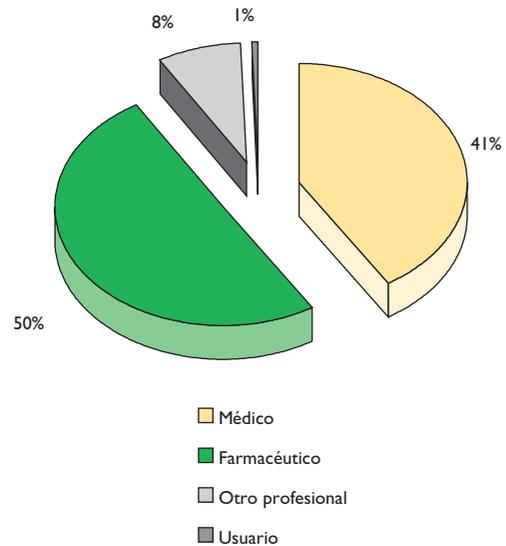
Figura 1. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura. Año 2010. Distribución según tipo de notificación.



### 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, 229 fueron comunicadas por farmacéuticos, 187 por médicos, 36 lo fueron por otro profesional sanitario y 3 por usuarios (figura 2).

Figura 2. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura. Año 2010. Distribución según la profesión del notificador



### Distribución de las notificaciones según la provincia de procedencia

La provincia de Badajoz tiene tanto un mayor número de notificaciones como una mayor tasa de notificación con respecto a la de Cáceres (tabla 1 y figura 3)

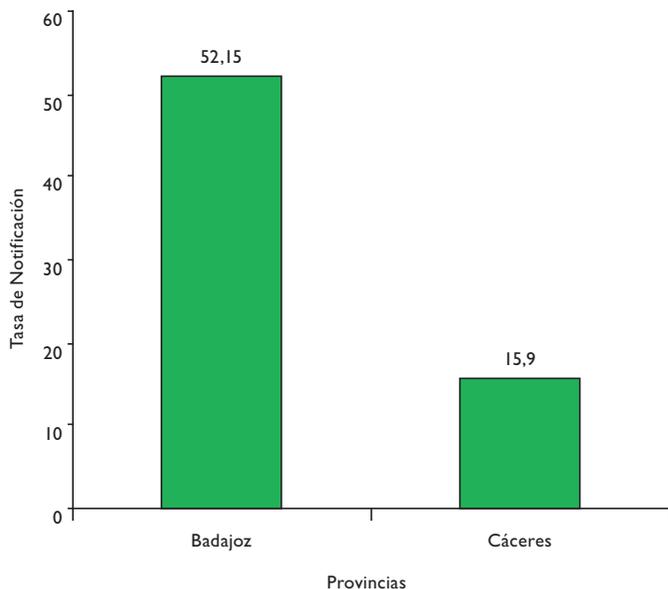
Tabla 1. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura. Año 2010. Distribución por provincias.

Provincia	número de notificaciones	tasa por 100000 hab./ año
Badajoz	361	52,15
Cáceres	66	15,09
Desconocida	4	—
Total Extremadura	431	38,9

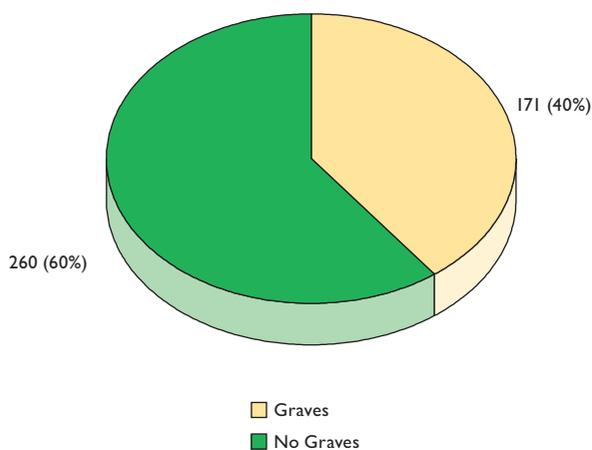
### Distribución de las notificaciones según la gravedad:

Teniendo en cuenta la gravedad de las sospechas de RAM, del total de las notificaciones recibidas, el 60% tuvieron la consideración de “NO graves” y el 40% la de “graves”, como se puede observar en la figura 4.

**Figura 3. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura. Año 2010. Tasa de notificación por 100000 hab./año por provincias.**



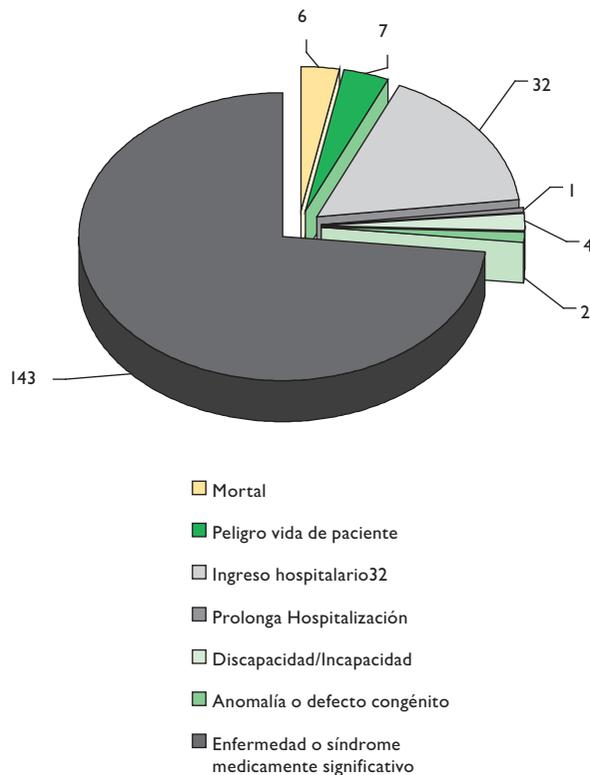
**Figura 4. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura, Año 2010. Distribución según gravedad.**



**Distribución de las notificaciones según criterios de gravedad:**

Los criterios de gravedad de la RAM aplicados por el 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 que cumplían criterio de grave recibidas se distribuyen según estos criterios tal y como se observa en la figura 5.

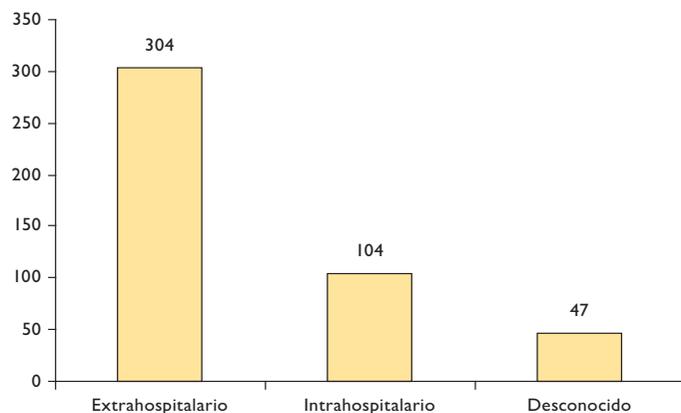
**Figura 5. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura. Año 2010. Distribución según criterios de gravedad.**



**Distribución de las notificaciones según nivel asistencial:**

Según el nivel asistencial del que provienen las notificaciones, 304 pertenecen al ámbito extra-hospitalario, 104 al intra-hospitalario y en 47 el origen es desconocido (figura 6).

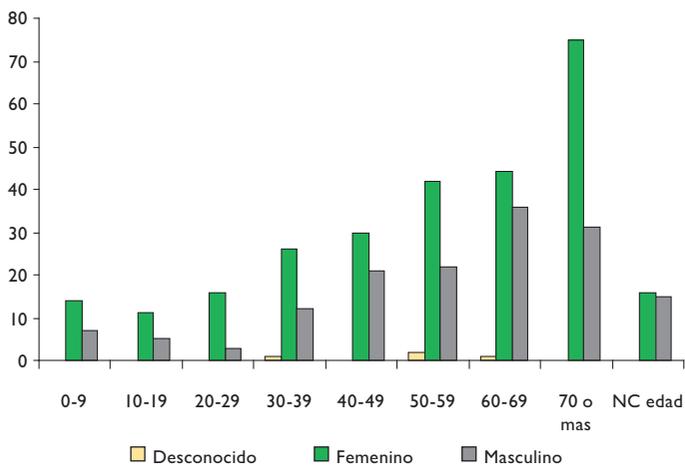
**Figura 6. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura. Año 2010. Distribución según nivel asistencial.**



### Distribución de las notificaciones según sexo y edad del paciente:

El mayor número de las sospechas de RAM se produjeron en personas de más de 60 años de edad. En todas las edades se notificaron más sospechas de RAM en mujeres que en hombres (figura 7).

**Figura 7. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura. Año 2010. Distribución según género y edad.**



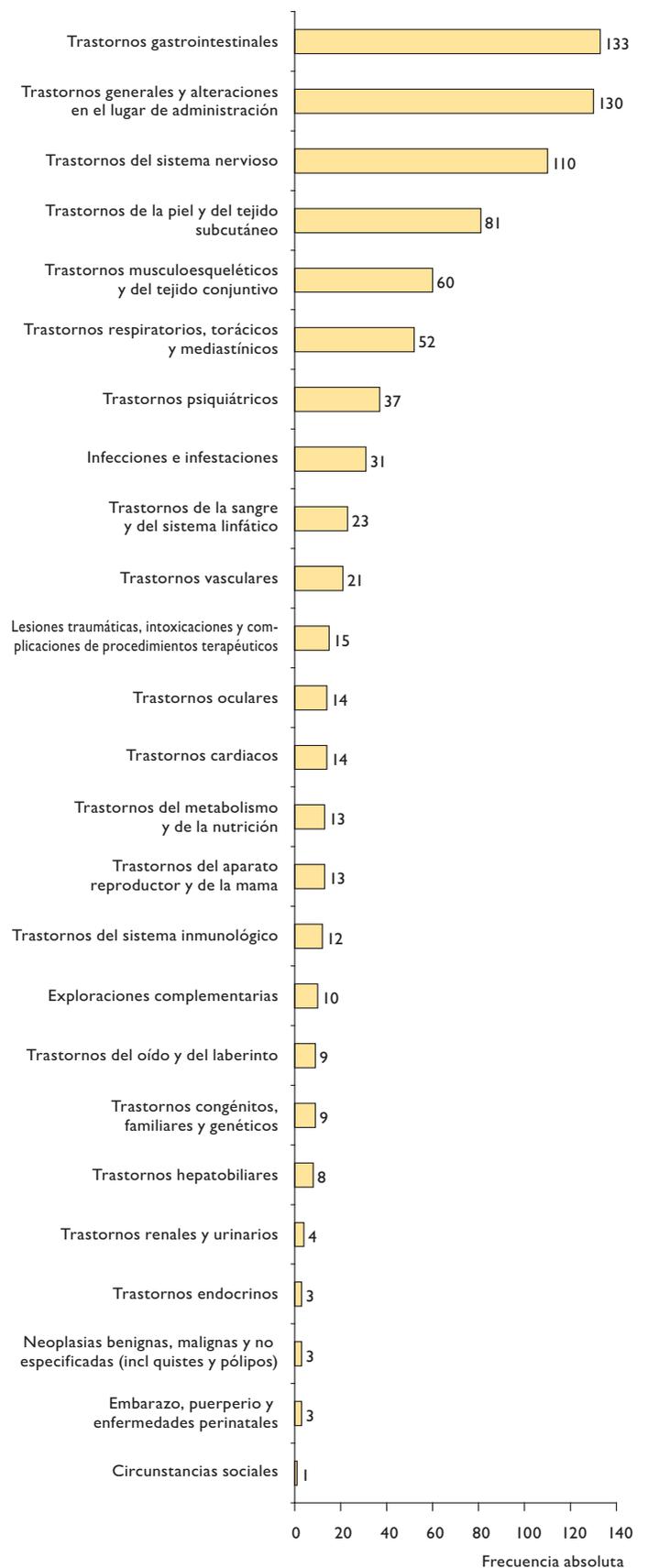
### Distribución de las notificaciones según el órgano o sistema afectado:

La figura 8 recoge la distribución del total de las RAM recibidas en función del órgano o sistema afectado, siendo los trastornos gastrointestinales, con 133 notificaciones, seguido de los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración con 130, lo más comúnmente afectados.

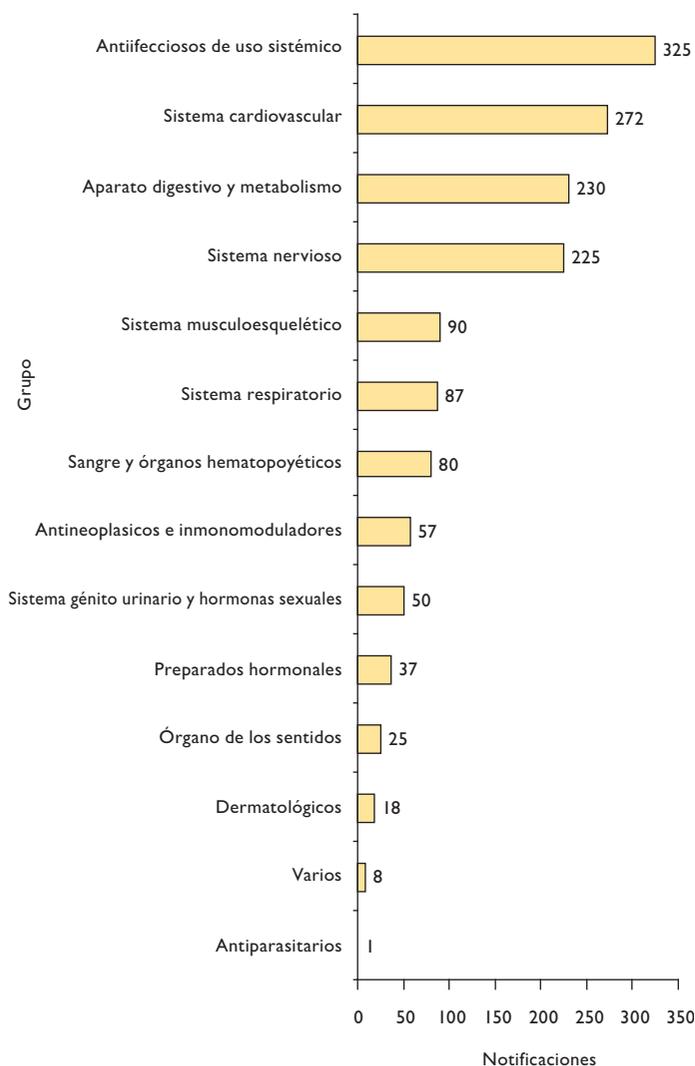
### Distribución de las notificaciones según la clasificación anatómica del medicamento sospechoso de producir la reacción:

Según la clasificación anatómica de medicamentos (ATC) establecida por el Real Decreto 1348/2003 de 31 de octubre, el grupo de fármacos sospechosos de producir la reacción con más notificaciones es el de “antiinfecciosos de uso sistémico” (en este grupo se incluyen las vacunas) con 325, seguido de los grupos “sistema cardiovascular”, con 272 notificaciones, y “aparato digestivo y metabolismo” con 230 (figura 9).

**Figura 8. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura. Año 2010. Distribución según sistema u órgano afectado.**



**Figura 9. Notificaciones de sospechas de RAM en Extremadura. Año 2010. Distribución según clasificación anatómica del medicamento sospechoso.**



### 3. Cuadro neurológico asociado a EFFICIB® (SITAGLIPTINA + METFORMINA).

#### Objetivos:

Descripción de un caso de cuadro neurológico asociado a sitagliptina + metformina (Efficib), medicamento antidiabético de reciente comercialización ( $\Delta$ ) en un paciente con pluripatología.

#### Material y método:

Descripción clínica del caso según Buenas Prácticas de Publicación de Farmacovigilancia del SEFV-H, previa revisión

retrospectiva de la historia clínica del paciente considerando: antecedentes patológicos, inicio de tratamiento, tratamientos concomitantes y mejora tras retirada de fármaco.

#### Resultados:

Mujer de 82 años con antecedentes de HTA, DM 2, hipercolesterolemia, obesidad, cardiopatía congestiva crónica, fibrilación auricular crónica, monorrea por nefrectomía, enfermedad renal crónica, parkinson, gonartritis e hiperuricemia.

En tratamiento habitual con nitroglicerina, furosemida, enalapril, carvedilol, digoxina, acenocumarol, glimepirida, carvidopa/levodopa, metamizol y risedronato de sodio semanal.

Tras iniciar tratamiento con Efficib 1c/12 hora, la familia percibe desorientación en la paciente. Al día siguiente presenta cuadro neurológico con desorientación, alucinaciones, lenguaje dificultoso, visión borrosa y ataxia para la marcha. Al ingreso la paciente presenta mejoría sintomática (había suspendido ese día el tratamiento con Efficib); continúa mejorando progresivamente en días siguientes al ingreso.

Pruebas complementarias: RMN cerebral, TAC craneal, RX tórax, sin hallazgos significativos; leucocitos: 9650, Hb: 12.3, Hcto: 39.5, VCM: 88, plaquetas: 179.000, urea: 91, creatinina: 2, LDH: 62, glucosa: 49, digoxinemia: 0.7. Resto de parámetros dentro de la normalidad. A las 24 horas Urea: 68, creatinina: 1.6, glucosa: 136. Resto de parámetros dentro de la normalidad.

#### Conclusiones:

El inicio de la sintomatología tras la introducción del fármaco, la mejoría tras la supresión y la negatividad de las exploraciones complementarias para buscar otra posible causa, permite establecer una relación posible según el algoritmo del SEFV-H entre la administración de Efficib y el desarrollo de cuadro neurológico. No se han descrito reacciones neurológicas similares con Efficib, aunque no por ello es descartable ya que el fármaco es de reciente comercialización. Debido a ello se debe vigilar la seguridad del mismo.

### 4. Resúmenes de Notas informativas del año 2011 emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Se presentan los resúmenes de las notas informativas emitidas por la Agencia Española del Medicamento y Pro-

---

ductos Sanitarios [AEMPS]) durante el primer trimestre del año 2011, y que han sido difundidas en su momento por la Consejería de Sanidad y Dependencia.

#### **4.1. PANDEMRIX® (vacuna frente a la gripe A/H1N1 pandémica) y casos de narcolepsia.**

Mediante los sistemas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas se han recibido en algunos países europeos (fundamentalmente en países nórdicos), casos sugerentes de narcolepsia después de la vacunación con Pandemrix®; la mayoría de estos casos corresponden a niños y adolescentes. Sin embargo, en otros países no se han notificado casos similares. En España, el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano no ha recibido ninguna notificación de narcolepsia asociada con el uso de las vacunas frente a la gripe A/H1N1 pandémica.

La narcolepsia es una enfermedad muy poco frecuente (incidencia anual entre 1 y 2 nuevos casos por 100.000 habitantes), que se caracteriza por síntomas clínicos típicos como ataques súbitos de sueño durante el día, alucinaciones hipnagógicas (en el pre-sueño), cataplejía (debilidad muscular súbita) y/o parálisis del sueño (inmovilidad del cuerpo que se produce al despertar y a veces mientras duerme). Se han identificado posibles factores que podrían desencadenar la enfermedad, entre ellos, factores ambientales, genéticos, infecciones y otras enfermedades.

A la vista de estos casos, en agosto de 2010, se inició en Europa un proceso de revisión (procedimiento de arbitraje) de toda la información disponible sobre este asunto (**ver nota de prensa de la Agencia Europea de Medicamentos**).

El pasado 1 de febrero, las autoridades sanitarias finlandesas hicieron públicos los resultados preliminares de un estudio realizado en ese país, que muestran un mayor número de casos de narcolepsia en niños y adolescentes vacunados con Pandemrix® en relación a los casos esperados en la población no vacunada de la misma edad. En concreto, los resultados de este estudio, aunque la ocurrencia de narcolepsia se mantiene muy baja, muestran un riesgo de narcolepsia nueve veces superior en la población vacunada.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por los representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha revisado toda la información disponible, incluyendo el estudio finlandés mencionado anteriormente.

El CHMP ha estimado que, aunque el diseño de este estudio es adecuado, pueden existir factores no analizados que podrían contribuir al incremento de riesgo observado.

El CHMP ha concluido que estos datos añaden evidencia sobre este asunto, pero que son insuficientes para establecer una relación causal entre la vacunación con Pandemrix® y la aparición de narcolepsia. Con objeto de concluir esta evaluación, se considera necesario disponer de los resultados de otros estudios actualmente en marcha, los cuales incluyen datos de diferentes países. Los resultados de estos estudios se esperan para finales de junio de 2011.

#### **4.2. SITAXENTAN (△THELIN®): suspensión de comercialización el 26 de enero de 2011.**

El pasado 10 de diciembre, la AEMPS informó sobre la suspensión de comercialización de sitaxentan (Thelin®) mediante la Nota Informativa 2010/15 debido a la aparición de dos nuevos casos de daño hepático agudo con desenlace mortal. Adicionalmente se informaba de la inmediata revisión en Europa de los datos disponibles sobre este asunto. Posteriormente, el 16 de diciembre, la Nota informativa 2010/16 comunicaba las conclusiones de dicha revisión, las cuales indicaban que los datos sobre toxicidad hepática de sitaxentan sugieren que esta no puede prevenirse de forma general y que los casos observados no pudieron detectarse de forma precoz por las determinaciones analíticas o presencia de factores de riesgo. Ante la próxima suspensión de comercialización, se recomendaba a los profesionales sanitarios no iniciar nuevos tratamientos y revisar lo antes posible los tratamientos en curso con Thelin con objeto de suspenderlos y valorar el cambio a otra alternativa terapéutica.

La suspensión de comercialización de Thelin se hará efectiva a partir del próximo 26 de enero, por lo que:

- **A partir del 26 de enero no deberá administrarse Thelin a ningún paciente. Las devoluciones de las existencias disponibles se realizará por los canales habituales a partir de dicha fecha.**

#### **4.3. DRONEDARONA (△MULTAQ®): riesgo de alteraciones hepáticas.**

Dronedarona (Multaq) es un antiarrítmico de reciente autorización, indicado en pacientes adultos clínicamente estables con historia de fibrilación auricular (FA) o FA actual no permanente, con el fin de prevenir la recurrencia de la FA o disminuir la frecuencia ventricular.

Multaq fue autorizado en Europa en noviembre de 2009 y se encuentra comercializado en 16 países de la UE. En España se comercializó en septiembre de 2010.

---

Tomando como base las cifras de ventas del medicamento, se estima que en España se han tratado con Multaq aproximadamente 12.000 pacientes.

Desde su autorización, se han notificado a nivel mundial casos de alteraciones de pruebas de función hepática y daño hepatocelular en pacientes tratados con dronedarona. Recientemente se han notificado dos casos graves de daño hepático que requirieron trasplante. En estos dos casos la lesión hepática se presentó a los 5 y 6 meses del inicio del tratamiento respectivamente.

Los casos descritos anteriormente han sido analizados en la reunión de enero del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por los representantes de todas las agencias nacionales europeas. El CHMP ha concluido que, aunque los pacientes recibían otros tratamientos concomitantes, no puede descartarse la relación causal con dronedarona en los dos casos graves comentados y ha recomendado introducir medidas de monitorización de la función hepática en los pacientes en tratamiento con dronedarona, las cuales se incorporarán a la ficha técnica y el prospecto de Multaq. Adicionalmente se va a proceder a la revisión de todos los datos disponibles sobre alteraciones hepáticas asociadas a dronedarona.

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre las medidas de vigilancia y monitorización de la función he-

pática en pacientes que reciben tratamiento con dronedarona:

- **Deben realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con dronedarona, mensualmente durante los primeros 6 meses, a los 9 y 12 meses, y posteriormente de forma periódica.**
- **Si se observa un incremento mayor o igual a 3 veces el límite normal superior (LNS) en los niveles de Alanina aminotransferasa (ALT), deberá realizarse una nueva determinación en el plazo de 48 a 72 horas. Si tras la misma se confirma que los niveles de ALT son mayor o igual a 3 veces el LNS, deberá interrumpirse el tratamiento con dronedarona. Hasta la normalización de la ALT, se realizará una monitorización adecuada y una estrecha vigilancia de los pacientes.**
- **Se aconseja informar a los pacientes que contacten inmediatamente con su médico en el caso de que aparezca cualquier síntoma sugerente de daño hepático (tales como dolor abdominal sostenido, anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia, orina oscura o prurito).**

## Recordatorio

- **¿Qué se debe notificar?**

Toda sospecha de reacción adversa a medicamentos y en especial:

- Cualquier sospecha de reacción adversa a medicamentos nuevos (comercializados en los últimos cinco años e identificados con un triángulo amarillo △).
- Toda sospecha de reacción adversa grave e inesperada de cualquier fármaco.

- **¿Cómo notificar?**

- Por correo, mediante la "tarjeta amarilla".
- Por teléfono: 924 00 43 74 – 924 00 43 73
- Por fax: 924 00 49 46
- Por e-mail: [evamaria.trejo@ses.juntaextremadura.net](mailto:evamaria.trejo@ses.juntaextremadura.net)

- **¿Dónde encontrar tarjetas amarillas?**

- Solicitándolo al Centro de Farmacovigilancia de Extremadura. Tlf. 924 004374 / 73 / 71.

## CONFIDENCIAL

### NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

- Notifique:
  - TODAS las sospechas de reacciones adversas relacionadas con el uso de MEDICAMENTOS NUEVOS, introducidos recientemente en el mercado.
  - Todas las reacciones relacionadas con cualquier otro medicamento, que sean GRAVES O INFRECUENTES (incluidos: vacunas, medicamentos publicitarios, radiofármacos, plantas medicinales, fórmulas magistrales, gases medicinales y medicamentos homeopáticos).
- Identifique al paciente para evitar la duplicidad de comunicaciones por otros Servicios o Centros.
- Notifique todos los medicamentos empleados antes de la aparición de la reacción (p. ej. tres meses), incluidos los de automedicación. En el caso de malformaciones congénitas, todos los empleados hasta un mes antes de la gestación.
- Notifique en la primera línea o señale con un asterisco los medicamentos que considere responsables de la reacción.
- No deje de notificar por desconocer una parte de la información solicitada.

NOMBRE DEL PACIENTE (Véase nota 2) \_\_\_\_\_ Sexo  Mujer  Hombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Peso (kg) \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_

FÁRMACOS (Véase Nota 3. Indique el nombre comercial. Para vacunas, indicar número de lote).	Dosis diaria y vía admón.	Fecha Inicio Tratamiento	Fecha Suspensión	Motivo de la Prescripción
		/ /	/ /	
		/ /	/ /	
		/ /	/ /	
		/ /	/ /	
		/ /	/ /	
		/ /	/ /	
		/ /	/ /	
		/ /	/ /	
		/ /	/ /	
		/ /	/ /	

REACCIONES	Fecha de Comienzo	Fecha de Finalización	Desenlace (Ej. mortal, secuelas, recuperado, etc.)
	/ /	/ /	
	/ /	/ /	
	/ /	/ /	
	/ /	/ /	

La reacción adversa descrita la considera:  Leve  Moderada  Grave

#### OBSERVACIONES ADICIONALES

#### NOTIFICADOR

Nombre: Médico  (Especialidad) \_\_\_\_\_  
 Farmacéutico   
 Dirección: Otros (especificar): \_\_\_\_\_  
 Población \_\_\_\_\_  
 Teléf. \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas

Firma \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Por favor, marque con una cruz si necesita más información sobre su notificación



JUNTA DE EXTREMADURA  
 Consejería de Sanidad y Dependencia

### Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura

Dirección General de Salud Pública. Subdirección de Epidemiología

Avda. de las Américas nº 2 – 06800 - Mérida

Teléfono: 924 00 43 74 - 00 43 73 – Fax: 924 00 49 46

Depósito legal: BA-504-06.

ISSN: 1887-0090