

## Índice

1. Seguridad de la dronedarona
2. Seguridad de la agomelatina
3. 20 años de Farmacovigilancia en la Comunidad de Madrid
4. Noticias sobre seguridad de medicamentos
  - 4.1. Pandemrix® y narcolepsia
  - 4.2. Bisfosfonatos y fracturas atípicas de fémur
  - 4.3. Fosamprenavir (Telzir®): contraindicación de administración con alfuzosina y sildenafil (hipertensión arterial pulmonar)
  - 4.4. Furosemida y bumetanida: no se confirma el riesgo de carcinoma basocelular
  - 4.5. Lenalidomida (△Revlimid®): segundas neoplasias primarias
  - 4.6. Prasugrel (△Efient®): reacciones de hipersensibilidad
  - 4.7. Acontecimientos tromboembólicos con Vivaglobin® (inmunoglobulina humana)
  - 4.8. Nueva contraindicación para Vernakalant (△Brinavess®)
  - 4.9. Restricciones en el uso de Tigeciclina (△Tygacil®)
  - 4.10. Restricciones en el uso de Zerit® (estavudina)
  - 4.11. Montelukast: reacciones psiquiátricas
  - 4.12. Paracetamol y riesgo de asma en niños después de la exposición durante el embarazo y la infancia: la evidencia disponible no apoya la relación causal

## Suscripción gratuita en:

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

o en

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

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

## Seguridad de la dronedarona

1

En enero de 2011 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) procedió a la revisión de la relación beneficio/riesgo de dronedarona, después de que se hubieran notificado 2 casos de daño hepático grave, que requirieron trasplante, en pacientes en tratamiento con este antiarrítmico<sup>1</sup>.

La acción farmacológica principal de la dronedarona es bloquear los canales de potasio (antiarrítmico Clase II), pertenece al grupo de los benzofuranos, que incluye a la amiodarona. La EMA autorizó su comercialización en noviembre de 2009 para pacientes adultos estables con antecedentes de Fibrilación Auricular (FA) o que presentan FA paroxística, con el **objetivo terapéutico de reducir la recurrencia de FA o disminuir la frecuencia ventricular**<sup>2</sup>.

La base de seguridad<sup>3</sup> para la evaluación de la relación beneficio/riesgo, cuando se autorizó, la componían 3.410 pacientes incluidos en 5 ensayos clínicos controlados frente a placebo. Además se disponía de la información de seguridad del estudio DYONISOS (estudio de superioridad frente a amiodarona que incluyó 249 pacientes tratados con dronedarona) y del estudio ANDROMEDA (pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática (NYHA II-IV), suspendido a los 7 meses al detectar mayor mortalidad en el grupo tratado con dronedarona que en el grupo tratado con placebo).

El 60% de los pacientes que recibieron 400 mg 2 veces al día (bid) presentaron algún acontecimiento adverso, siendo los más frecuentes diarrea, náuseas, vómitos y cansancio/astenia. Las retiradas por acontecimientos adversos fueron del 12% en los tratados con 400 mg bid y del 23% en los tratados con 800 mg bid, porcentajes superiores a los del

grupo placebo. Son reacciones dosis dependiente las gastrointestinales (diarrea), el alargamiento de QTc, los acontecimientos cardiacos y el incremento de urea. Se detectó un caso de hepatitis.

El 18% presentaron algún acontecimiento adverso grave, la insuficiencia cardiaca fue más frecuente en los tratados con dronedarona (0,5%) que en los tratados con placebo (0,2%). La incidencia de muerte de cualquier causa y de muerte por causa cardiovascular fue numéricamente inferior en el grupo de dronedarona que en el de placebo. El riesgo relativo de arritmia ventricular/parada cardiaca es de 1,61 (IC: 0,78-3,3), se notificó un caso de *torsades de pointes* en una paciente con un QTc de Bazett basal de 522 milisegundos (ms). Se detectaron incrementos de creatinina, reversibles, no asociados a incrementos paralelos de la urea en una alta proporción de pacientes, en los primeros días de tratamiento.

La dronedarona<sup>2</sup> se administra con las comidas, 1 comprimido de 400 mg con el desayuno y 1 comprimido con la cena. **No existe información de la eficacia de dosis más bajas.** No se puede tomar zumo de pomelo y los antiarrítmicos clase I y III deben ser suspendidos.

Está contraindicada y no se debe utilizar en pacientes con:

- Hipersensibilidad a dronedarona o a algún excipiente contenido en el medicamento.
- Bloqueo aurículoventricular grado II o III o síndrome del seno enfermo (excepto si portan un marcapasos funcionante).
- Bradicardia de menos de 50 latidos por minuto.
- Inestabilidad hemodinámica, incluidos los que presentan síntomas de insuficiencia cardiaca en reposo o con mínimos esfuerzos (NYHA IV y pacientes inestables con NYHA III).

- Concomitantemente con inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir.
- Con medicamentos que inducen *torsades de pointes* como fenotiazinas, cisaprida, bepridil, anti-depresivos tricíclicos, terfenadina, algunos macrólidos y antiarrítmicos de Clase I y III.
- Intervalo QTc de Bazett mayor o igual a 500 ms.
- Disfunción hepática grave.
- Disfunción renal grave (ClCr inferior a 30 ml/min).

**Monitorización y precauciones:**

- ☑ No se recomienda su uso en pacientes estables con **insuficiencia cardíaca NYHA III o fracción de eyección de ventrículo izquierdo inferior al 35% en los 1 a 3 meses previos.**
- ☑ Medir **creatinina** a los 7 días de iniciar dronedarona, ésta se utilizará como nivel sobre el que valorar las posibles elevaciones posteriores de creatinina. No siempre será necesario retirar los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (IECA y ARA-II) si se detecta un incremento de creatinina estando en tratamiento con dronedarona.
- ☑ Debe corregirse cualquier déficit de **potasio o de magnesio** antes y durante el tratamiento.
- ☑ Se realizarán **electrocardiogramas de seguimiento** y se suspenderá si el intervalo QTc de Bazett es igual o mayor a 500 ms.
- ☑ No se recomienda el uso concomitante con **rifampicina, fenobarbital, fenitoína o hierba de San Juan**, porque al ser inductores potentes de CYP3A4 reducen mucho la exposición a dronedarona, rifampicina hasta el 80%.
- ☑ Si se añade **verapamil, diltiazem** o un **betabloqueante** a un paciente tratado con dronedarona debe titularse la dosis desde dosis bajas y **ajustar con control electrocardiográfico**. Si el paciente ya está tratado con alguno de estos medicamentos debe **ajustarse la dosis**, si es necesario, con control electrocardiográfico, ya que la interacción puede ser tanto farmacocinética como farmacodinámica.
- ☑ La dronedarona incrementa del orden de 2 veces la exposición a

**simvastatina, atorvastatina y lovastatina.** No se ha estudiado el efecto sobre fluvastatina y rosuvastatina. En pacientes tratados con dosis altas de estatinas deberá **monitorizarse** estrechamente la aparición de **síntomas de miopatía** y seguir las recomendaciones de ajuste de dosis contempladas en sus fichas técnicas.

- ☑ En pacientes tratados con **sirólimus** o con **tacrólimus** se ajustará la dosis realizando **monitorización de niveles** de estos medicamentos.
- ☑ La dosis de **digoxina debe disminuirse aproximadamente un 50%** y realizar monitorización estrecha de los **niveles de digoxina** y control electrocardiográfico ya que la interacción puede ser tanto farmacocinética como farmacodinámica.
- ☑ Se realizarán **test de función hepática** antes de iniciar tratamiento con dronedarona y se repetirán al mes, a los 6, 9 y 12 meses y después periódicamente. Se retirará si aparecen elevaciones de alanino aminotransferasa (ALT/GPT) de 3 veces el valor superior de la normalidad y se seguirá estrechamente al paciente hasta que los valores se normalicen. En pacientes que ya hayan iniciado el tratamiento sin estos controles, se contactará con ellos y se realizará la monitorización recomendada.

**NOTIFICACIONES EN FEDRA**

En la base española de farmacovigilancia hasta el 30 de abril de 2011 hay 51 notificaciones espontáneas de sospechas de RAM por dronedarona, la primera se notificó el 30 de septiembre de 2010 y en 34 la fecha de notificación es posterior a la nota informativa del 24 de enero de 2011. Se han notificado en 34 mujeres y 16 varones, en 1 el sexo es desconocido, de edades comprendidas entre los 45-85 años (en 8 no consta).

La latencia de los 14 trastornos hepatobiliares oscila entre 5 y 108 días (3 desconocida), en 2 se notifica que el paciente falleció. De los 13 trastornos cardíacos notificados, en 7 se notifica insuficiencia cardíaca, sin que conste que es un empeoramiento ni que los pacientes recibieran previamente diuréticos; en un caso más se notifica disfunción ventricular, en un paciente que no recibía diuréticos aunque tenía diagnóstico de insuficiencia cardíaca desde al menos 2

años antes. Hay 2 casos de aumento del INR y una alteración del INR no especificada en pacientes con acenocumarol. Se notifican además diarrea (6), deterioro de la función renal (5), astenia (5), náuseas/vómitos (5) y hay un caso de parada cardíaca (en recuperación al ser notificada) y una muerte súbita.

Doce (23,5%) de los casos se han notificado desde Madrid.

**Animamos a todos los profesionales a seguir enviando TODOS los acontecimientos adversos ocurridos durante el uso de **ΔMultaq (dronedarona)** para los que no encuentren una causa alternativa más probable.**

**Tabla 1.- Notificaciones espontáneas de sospechas de RAM por dronedarona cargadas en FEDRA hasta el 30 de abril de 2011**

Órgano (Trastornos)	Nº	%
<b>Hepatobiliares</b>	14	27,5
<b>Generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	14	27,5
<b>Cardíacos</b>	13	25,5
<b>Gastrointestinales</b>	11	21,6
<b>Exploraciones complementarias</b>	10	19,6
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>	9	17,6
<b>Renales y urinarios</b>	7	13,7
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	5	9,8
<b>Sistema nervioso</b>	5	9,8
<b>Psiquiátricos</b>	2	3,9
<b>Procedimientos médicos y quirúrgicos</b>	2	3,9
<b>Vasculares</b>	1	2,0
<b>Musculoesquelético y tejido conjuntivo</b>	1	2,0
<b>Sangre y sistema linfático</b>	1	2,0
<b>Traumatismos, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos</b>	1	2,0

**Bibliografía**

- 1.- Questions and answers on the possible risk of liver injury with Multaq (dronedarone) 21 January 2011.EMA/48911/2011.EMA/H/C/00104. En [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/human/001043/WC500101075.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/human/001043/WC500101075.pdf)
- 2.- Multaq. Resumen de las características del medicamento. En [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001043/WC500044534.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001043/WC500044534.pdf)
- 3.- Assessment report for Multaq dronedarone. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001043/WC500044538.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001043/WC500044538.pdf)

## Seguridad de la agomelatina

La agomelatina se ha clasificado dentro del grupo de los psicoanálogos y en febrero de 2009 el CHMP de la Agencia Europea de Medicamentos recomendó su autorización para el **tratamiento de episodios de depresión mayor en pacientes adultos**.

Esta recomendación se realizó después de reevaluar la información que había dado lugar a la recomendación negativa emitida por este mismo Comité en 2006, que incluía 2.700 pacientes con depresión mayor en estudios de 6 a 8 semanas y estudios de hasta 1 año de duración<sup>1</sup>, junto a los datos presentados de los resultados finales de un ensayo clínico randomizado controlado frente a placebo, doble ciego, en pacientes adultos con depresión mayor recurrente, cuyo objetivo principal era evaluar si agomelatina durante 24 semanas prevenía las recaídas, después de una respuesta positiva a agomelatina<sup>2</sup>.

La agomelatina es un antagonista del receptor de serotonina 5-HT<sub>2c</sub>, pero también es un agonista en humanos de los receptores de melatonina MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub>.

De los 4.068<sup>2</sup> pacientes tratados con 25 o 50 mg de agomelatina se detectaron elevaciones superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) de transaminasas en 0,8% frente al 0,3% de los tratados con placebo, siendo la incidencia del 1,3% en los tratados con 50 mg. La mayoría de las elevaciones fueron asintomáticas y revirtieron al retirar el medicamento, aunque también se notificaron elevaciones de más de 10 veces el LSN y hepatitis y se notificó un caso que no se había recuperado al retirar la agomelatina. Se detectan incluso a los 3 o 6 meses de tratamiento y suelen ser de tipo hepatocelular.

La base de datos de seguridad de agomelatina en depresión mayor la componen 3.956 pacientes, 1.030 tratados al menos durante 175 días, frente a 826 pacientes tratados con placebo y 1.040 tratados con controles activos (fluoxetina, paroxetina o venlafaxina).

En los ensayos clínicos de corta

duración (6 a 8 semanas), doble ciego frente a placebo, los acontecimientos adversos más frecuentes fueron cefalea (14,1%), náuseas (7,7%), mareos (5,5%), sequedad de boca (3,5%), diarrea (3,1%), somnolencia (2,9%), cansancio (2,6%), dolor abdominal (2,4%), gripe (2,3%) y ansiedad (2,0%). El mareo, las parestesias y la visión borrosa fueron más frecuentes con agomelatina que con placebo.

En los ensayos clínicos de larga duración, doble ciego controlados con placebo, en pacientes con depresión mayor, el insomnio y la sinusitis fueron más frecuentes con agomelatina que con placebo.

La incidencia de acontecimientos cutáneos graves fue de 0,5% en el grupo tratado con agomelatina 25/50 mg y de 0,2% con placebo. Hay una mayor incidencia con 50 mg que con 25 mg de agomelatina (1,0% y 0,4% respectivamente).

Se comunicaron 26 muertes, 9 en los ensayos en pacientes con depresión mayor, 4 (0,1%) en el grupo de agomelatina y 1 (0,1%) en el grupo placebo, las 5 debidas a suicidio.

En las indicaciones diferentes a depresión mayor se produce un mayor porcentaje de muertes en el grupo tratado con agomelatina (16/782, 2,0%) que en el grupo placebo (1/327, 0,3%). Todas las muertes en pacientes tratados con agomelatina, excepto una, se produjeron en un estudio que incluía 356 mayores con demencia tipo Alzheimer (15/356, 4,2%). Aunque existe la hipótesis de que estas diferencias podrían deberse a una distribución desigual de factores basales de riesgo entre ambos grupos de tratamiento, se ha considerado necesario incluir en la ficha técnica una **advertencia especial que afecta a los pacientes ancianos con demencia**.

La **pauta**<sup>3</sup> de tratamiento recomendada es comenzar con un comprimido de 25 mg que se debe tomar **antes de acostarse**. Si a las 2 semanas no hay mejoría se puede aumentar la dosis a 2 comprimidos de 25 mg, juntos

antes de acostarse, con o sin alimentos. Si hay respuesta al tratamiento se recomienda que se mantenga durante 6 meses.

Está contraindicada<sup>3</sup> y **no se debe utilizar** en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática (es decir, cirrosis o enfermedad hepática activa).
- Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP1A2 (ej. fluvoxamina, ciprofloxacino).

Debe utilizarse con **precaución o no se recomienda**<sup>3</sup> utilizarlo en

- ☑ **Menores de 18 años** de edad: debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población. Además en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con otros antidepresivos se han observado con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo.
- ☑ No debe utilizarse para el tratamiento de episodios depresivos mayores en **pacientes de edad avanzada con demencia** debido a que no se han establecido la seguridad y eficacia en estos pacientes.
- ☑ Se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de manía o de hipomanía y **se suspenderá si desarrollan síntomas maníacos**.

- ☑ Se debe realizar una cuidadosa supervisión de los pacientes, en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales del comportamiento y buscar consejo

médico inmediatamente si aparecen estos síntomas.

- ☑ Precaución con inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. Propranolol, grepafloxacino, enoxacino), ya que puede producirse un aumento de la exposición a agomelatina.
- ☑ Se deben realizar **pruebas de la función hepática en todos los pacientes** al inicio del tratamiento, a las seis, doce y veinticuatro semanas (final de la fase de mantenimiento) y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.

En enero de 2011 con la información del segundo informe periódico de seguridad (12 meses), se incluyeron en la ficha técnica y en el prospecto las reacciones adversas de manía/hipomanía, irritabilidad, inquietud y prurito. También se añadió, en el apartado de precauciones y advertencias, que la obesidad/sobrepeso y el hígado graso no alcohólico son factores de riesgo para la elevación de enzimas hepáticas.

**NOTIFICACIONES EN FEDRA**

Se han registrado en la base de Farmacovigilancia 50 notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas asociadas a agomelatina, en pacientes con edades comprendidas entre 19 a 85 años de edad (7 de edad desconocida), 37 eran mujeres y 13 varones.

Los trastornos neurológicos que más frecuentemente se han notificado son los mareos (6), las parestesias (5), las cefaleas/migrañas (4) y temblores (3), 1 de ellos con distonía, además se han

notificado 2 convulsiones y 1 neuralgia del trigémino. Se han notificado 5 casos de ansiedad y 2 de comportamiento suicida o autolesivo, uno de ellos un suicidio consumado. El resto de alteraciones psiquiátricas notificadas (1 caso de cada una) han sido insomnio, desrealización, alucinación visual, trastorno de angustia, pesadilla, estado confusional y manía.

Se han notificado 6 trastornos hepatobiliares, 4 son hipertransaminasemias sin otra alteración, además hay otros 2 casos de transaminasas elevadas recogidas en exploraciones complementarias que no se acompañan de ninguna otra alteración.

Se han notificado 2 anginas de pecho. La primera es 1 síncope con bloqueo A-V y angina vasoespástica, estando como sospechoso otro medicamento, además de agomelatina, y el segundo caso es una angina, con sangrado gastrointestinal y anemia, habiendo recibido también un AINE. El otro trastorno cardiaco notificado es una bradicardia.

Los trastornos gastrointestinales más frecuentemente notificados han sido las náuseas/vómitos (5), dolor abdominal (4), diarrea (2), duodenitis erosiva (1) y estomatitis aftosa (1).

Se han notificado 8 cuadros de erupciones, 4 de hiperhidrosis, 3 de urticaria, 1 dermatitis exfoliativa generalizada, 1 reacción de fotosensibilidad y 1 dermatitis de contacto. Se ha notificado una hipopotasemia en un paciente que estaba en tratamiento crónico con clortalidona, al añadir agomelatina

**Bibliografía**

- 1.- Questions and answers on recommendation for refusal of marketing authorisation for valdoxan/thymanax. En [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/000656/WC500089538.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000656/WC500089538.pdf) (consulta 25/04/2011)
- 2.- Valdoxan®. Public assessment report. En [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000915/WC500046226.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000915/WC500046226.pdf) (consulta 25/04/2011)
- 3.- Ficha Técnica de Valdoxan®. En [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000915/WC500046227.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf) (consulta 25/04/2011)
- 4.- Procedural and steps taken and scientific information after authorisation. En [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000915/WC500090880.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000915/WC500090880.pdf)

al tratamiento.

Se ha notificado un caso de priapismo y uno de molestias en la mama en una mujer.

Los 5 trastornos musculoesqueléticos son dolores, de espalda, en una extremidad o no especificados.

De las 50 notificaciones de sospechas de RAM registradas en FEDRA, en 16 se ha considerado que no estaba recogido en la ficha técnica el cuadro descrito en el momento de su evaluación, 11 de ellas han sido evaluadas como reacciones graves, en ninguna constaba una causa alternativa más probable.

Desde Madrid se han notificado 11 casos, 6 de las 11 potenciales señales graves han sido notificadas desde esta Comunidad.

Al igual que la dronedarona, la agomelatina es un medicamento con el que aún no hay mucha experiencia de uso, por lo que su seguridad en las condiciones de uso de la práctica clínica habitual está aún por determinar y por ende su papel en el tratamiento de la depresión mayor.

Este es el motivo de que se solicite que **se notifiquen TODAS las sospechas de RAM detectadas durante el uso de Valdoxan (agomelatina).**

**Tabla 1.- Notificaciones espontáneas de sospechas de RAM por agomelatina cargadas en FEDRA hasta el 30 de abril de 2011**

Órgano (Trastornos)	Nº	%
<b>Sistema nervioso</b>	21	42
<b>Psiquiátricos</b>	11	22
<b>Gastrointestinales</b>	11	22
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>	10	20
<b>Hepatobiliares</b>	6	12
<b>Musculoesquelético y tejido conjuntivo</b>	5	10
<b>Generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	4	8
<b>Cardiacos</b>	3	6
<b>Exploraciones complementarias</b>	3	6
<b>Aparato reproductor y de la mama</b>	2	4
<b>Vasculares</b>	1	2
<b>Metabolismo y nutrición</b>	1	2
<b>Sangre y sistema linfático</b>	1	2
<b>Traumatismos, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos</b>	1	2

## 20 años de farmacovigilancia en la Comunidad de Madrid

El pasado mes de abril se cumplieron los primeros 20 años de la puesta en marcha de las actividades de Farmacovigilancia en la Comunidad de Madrid; un buen momento, sin duda, para mirar atrás, hacer balance de lo conseguido y reflexionar sobre los retos futuros.

En primer lugar me gustaría agradecer a los miles de profesionales sanitarios –médicos, farmacéuticos, odontólogos y personal de enfermería– que, a través del envío de tarjetas amarillas, han convertido en realidad el principal objetivo del primer Convenio de

Farmacovigilancia suscrito en 1991 entre la Comunidad de Madrid y el Ministerio de Sanidad: esto es, incorporar a la población madrileña al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H) y a través de él a los programas europeos e internacionales de monitorización de la seguridad de los medicamentos una vez comercializados, contribuyendo de esta forma a incrementar la calidad de la asistencia sanitaria prestada, al integrar las actividades de farmacovigilancia en la práctica clínica habitual.

Como fechas a recordar, me

**Tabla 1.- Notificaciones cargadas en FEDRA desde Madrid (% del SEFV-H)**

	1992-2011	2011
<b>Total</b>	16.372 (9,3%)	1.071 (22,6%)
<b>Graves</b>	8.510 (14,8%)	618 (23,5%)
<b>Potencial señal grave</b>	1.801 (17,7%)	86 (22,3%)

vienen a la memoria dos: julio de 1992, cuando se recibió la primera notificación en el Centro de Madrid y mayo de 1993, momento en que el Centro se conectó a la base de datos nacional FEDRA (acrónimo de Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas); aunque es cierto que Madrid se incorporó con retraso al programa de farmacovigilancia (hasta 10 años más tarde que algunas comunidades pioneras), la actividad desarrollada ha permitido que nuestro Centro aporte en la actualidad casi el 24% de las notificaciones de carácter grave cargadas en FEDRA; en la tabla 2 se recogen otras características de las notificaciones recibidas en el Centro y su ponderación porcentual respecto al total del SEFV-H.

Es mucha la responsabilidad de la Comunidad de Madrid dentro del SEFV-H porque desde aquí se notifican actualmente el 22% de los casos que pueden formar parte de SEÑALES DE ALERTA GRAVES.

Me gustaría finalizar esta reseña de un proyecto exitoso reconociendo la labor y dedicación de los técnicos del Centro y una mención muy especial a todo el personal administrativo que durante estos 20 años han contribuido a la validez y fiabilidad de la información que se ha cargado en FEDRA.

Gracias a todos por vuestro esfuerzo y contribución desinteresada a la protección de la salud pública.

*Fidel Illana Robles*  
 Subdirector de Evaluación y Control.  
 Dirección General de Ordenación e Inspección.  
 Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.

**Tabla 2.- Características de las notificaciones recibidas en Madrid respecto al resto del SEFV-H**

Fecha de carga en FEDRA 1993-26 de abril de 2011			número	%del SEFV-H
<b>Tipo de notificación<sup>1</sup></b>	<i>espontánea</i>	tarjeta amarilla	12.795	9,6
		industria	2.570	13,6
		revisión de la literatura	33	1,5
	<i>estudio</i>	total	1.210	5,4
		profesional sanitario	394	2,5
	<i>publicación</i>		1.043	13,4
<b>Gravedad<sup>2</sup></b>	<i>graves</i>	mortales	488	12,3
		puso en peligro la vida	1.210	8,9
		ingreso hospitalario	2.915	10,5
		prolonga ingreso	376	8,8
		incapacidad permanente	124	8,5
		malformación congénita	24	8,0
		médicamente significativo	4.613	24,3
		<b>Procedencia</b>	<i>ámbito</i>	intrahospitalario
extrahospitalario	9.213			8,9
desconocido	624			11,1
<i>profesional</i>	farmacéutico		2.796	8,0
	otros (enfermeros)		1.051	15,1
	médicos		12.354	9,9
	desconocido		171	1,8
<b>Calidad de información</b>	<i>desenlace</i>	desconocido	3.470	15,1
		información insuficiente	215	17,4
	<i>secuencia temporal</i>	incompatible	7	6,5
		no evaluado <sup>3</sup>	391	41,1
<b>Conocimiento</b>	<i>ficha técnica/prospecto</i>	no recogida	3.606	12,9
	<i>no recogida y no causa alternativa más probable</i>		3.037	11,8
<b>Potenciales señales graves</b>	<i>(no recogida, no causa alternativa y grave)</i>		1.801	17,7

<sup>1</sup> Un caso en FEDRA se ha podido recibir por más de una vía, por ejemplo un profesional sanitario puede haber notificado el caso al Centro, al laboratorio farmacéutico y haberlo publicado o un caso puede ser notificado por un médico de primaria, uno de hospital y/o un farmacéutico. <sup>2</sup> Un caso puede tener más de un criterio de gravedad, excepto médicamente significativo, que se utiliza cuando no cumpliendo los criterios de gravedad previamente especificados se considera un caso grave. <sup>3</sup> Son todas notificaciones enviadas por laboratorios farmacéuticos, que no contienen información mínima para poder realizar el algoritmo de causalidad (fechas de tratamiento y de reacción adversa).

## Noticias sobre seguridad de medicamentos

### 1.- Pandemrix® y casos de narcolepsia

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado actualizar la información en la ficha técnica de Pandemrix® con la siguiente información:

*"Los resultados preliminares de estudios epidemiológicos en dos países (Suecia y Finlandia) han indicado un incremento de riesgo de narcolepsia de 4 a 9 veces superior en niños y adolescentes vacunados con respecto a los no vacunados, es un incremento del riesgo absoluto aproximadamente de 3 a 4 casos adicionales en 100.000 personas vacunadas. Este incremento de riesgo no se ha observado en adultos (mayores de 20 años). No se han llevado a cabo aún estudios epidemiológicos similares en otros países.*

*La relación entre narcolepsia y Pandemrix® aún se encuentra en investigación.*

*Cuando se considere el uso de Pandemrix® en niños y adolescentes, se debe valorar el beneficio/riesgo individual teniendo en cuenta esta información."*

El análisis llevado a cabo de los casos procedentes de notificación espontánea en Francia, añade nueva evidencia sobre esta asociación. En este país se han notificado 25 casos de narcolepsia asociados a la vacunación con Pandemrix®, 11 de ellos en niños y adolescentes menores de 16 años. Un análisis de casos en el grupo de población de 10 a 15 años indica un exceso de los casos observados en relación a la incidencia esperada de esta enfermedad.

La ausencia de casos notificados en otros países sugiere la existencia de otros factores que pueden estar influyendo en la aparición de casos en algunos países. Tampoco está en este momento claramente identificada la plausibilidad biológica de esta asociación.

Se sigue considerando necesario disponer de los resultados de otros estudios actualmente en marcha, los cuales incluyen datos de diversos países, cuyos resultados preliminares se esperan para julio de 2011.

### 2.- Bisfosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur

Los bisfosfonatos se asocian con un incremento del riesgo de aparición de fracturas atípicas femorales, por lo que se recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- examinar ambas extremidades en pacientes tratados con bisfosfonatos que puedan presentar una fractura atípica femoral, ya que **frecuentemente son bilaterales**
- valorar la suspensión del tratamiento con el bisfosfonato en base a la situación clínica del paciente, en caso de que se sospeche la aparición de una fractura atípica
- reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento con bisfosfonatos en cada paciente, particularmente después de 5 años de tratamiento

Se presentan con una frecuencia muy baja en pacientes que usan bisfosfonatos, fundamentalmente para el tratamiento de la osteoporosis, habiéndose estimado que por cada 100 fracturas femorales que previenen, se produciría 1 fractura atípica de fémur. Pueden presentarse sin un traumatismo previo o siendo este mínimo y pueden aparecer semanas o meses antes de una fractura completa de fémur. El mecanismo por el que los bisfosfonatos producirían este tipo de fracturas no está bien determinado, aunque se postula que estaría relacionado con la supresión del recambio óseo que producen los bisfosfonatos

### 3.- Fosamprenavir (Telzir®): contraindicación de la administración concomitante con alfuzosina y sildenafil (hipertensión arterial pulmonar)

El CHMP ha recomendado contraindicar la administración concomitante de Telzir® (fosamprenavir) con alfuzosina y con sildenafil (cuando éste es utilizado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar). Asimismo, en la ficha técnica de Telzir® se incluirá una advertencia sobre su administración conjunta con los medicamentos inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5), cuando éstos son utilizados para el tratamiento de la disfunción eréctil.

La alfuzosina se metaboliza fundamentalmente a través de la isoenzima CYP3A4 y el fosamprenavir es un inhibidor del CYP3A4. Además, la probabilidad de que esta interacción se produzca puede verse incrementada cuando fosamprenavir se administra concomitantemente con ritonavir. El metabolismo de los inhibidores de PDE-5 también se encuentra mediado principalmente por la isoenzima CYP3A4.

### 4.- Furosemida y bumetanida: no se confirma el riesgo de carcinoma basocelular

*Tras la publicación de un estudio observacional de cohortes en el que se observa un incremento del riesgo de carcinoma basocelular asociado a la utilización de diuréticos de techo alto, las agencias de medicamentos europeas han revisado la información disponible a este respecto y se ha concluido que la evidencia disponible hasta el momento no confirma la existencia de relación causal entre la administración de furosemida y bumetanida y el desarrollo de carcinoma basocelular.*

Los diuréticos tiazídicos, ahorradores de potasio y la furosemida tienen capacidad fotosensibilizante. Aunque la literatura científica ya recoge la existencia de una posible relación causal entre la administración de estos diuréticos fotosensibilizantes y el desarrollo de carcinoma escamocelular y de melanoma, no sucede lo mismo con el carcinoma basocelular, para el que hasta el momento no ha podido establecerse una relación causal clara con el uso de estos medicamentos.

Los resultados del mencionado estudio muestran que la exposición acumulada a diuréticos de techo alto se asocia a un incremento del riesgo de carcinoma basocelular, sin que se observase que este incremento fuese dosis-dependiente.

- No se ha encontrado ningún otro estudio que confirme este hallazgo. Los únicos dos estudios publicados sobre este tema no muestran un incremento del riesgo de carcinoma basocelular con el uso de diuréticos.
- La búsqueda en PubMed no ha identificado ningún estudio que explique el posible mecanismo por el que los diuréticos de alto techo podrían intervenir en el desarrollo de carcinomas basocelulares.
- En Vigibase, base del centro colaborador de la OMS que contiene datos a nivel mundial sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos, tan solo hay registrados 2 casos de carcinoma basocelular asociados al uso de diuréticos.

### 5.- Lenalidomida (▲Revlimid®): posible riesgo de segundas neoplasias primarias

*Los estudios clínicos realizados con Revlimid® fuera de su indicación autorizada muestran una mayor incidencia de segundas neoplasias malignas de tipo primario en pacientes tratados con lenalidomida.*

El CHMP ha iniciado una revisión del balance beneficio-riesgo de Revlimid® en la indicación autorizada.

Revlimid® está autorizado en la Unión Europea para el tratamiento, en combinación con dexametasona, de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo para esta enfermedad. Actualmente no se recomienda ninguna restricción en el uso de lenalidomida en los pacientes tratados de acuerdo con la indicación autorizada.

Los ensayos actualmente en curso que utilizan lenalidomida como medicamento en investigación se encuentran sometidos a una monitorización periódica de seguridad, y la revisión actual no afecta al reclutamiento o la participación de pacientes en estos ensayos.

### 6.- Prasugrel (▲EfiEnt®): casos notificados de reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema

*Han sido notificados varios casos de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes sometidos a tratamiento con EfiEnt® (prasugrel), algunos de ellos en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a clopidogrel.*

Tras la evaluación llevada a cabo, el CHMP, ha recomendado actualizar la información del medicamento para incluir:

- En advertencias y precauciones especiales

de empleo que las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, han sido notificadas en pacientes que están recibiendo prasugrel -incluyendo pacientes con una historia previa de reacciones de hipersensibilidad a clopidogrel- y que se aconseja el seguimiento de los signos de hipersensibilidad en pacientes con alergia conocida a las tienopiridinas.

- Como posibles reacciones adversas: las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, la púrpura trombótica trombocitopénica y la trombocitopenia.

### 7.- Casos de acontecimientos tromboembólicos asociados a la administración de Vivaglobin® (inmunoglobulina humana)

*Tras haber sido notificados varios casos de acontecimientos tromboembólicos asociados a la administración de Vivaglobin®, el CHMP va a llevar a cabo una revisión exhaustiva del proceso de fabricación del medicamento. Se evaluará la causa del potencial tromboembólico del producto y se valorará la posibilidad de poner en marcha un proceso de fabricación alternativo que cuente con los controles adecuados para reducir eficazmente los contaminantes con capacidad tromboembólica.*

Vivaglobin® es una solución para inyección subcutánea compuesta por inmunoglobulina humana. Está indicada para el tratamiento de síndromes de inmunodeficiencia humoral primaria y para el tratamiento sustitutivo en mieloma o en leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Es conocido que pueden ocurrir acontecimientos tromboembólicos tras la administración intravenosa de inmunoglobulinas, pero no habían sido asociados hasta ahora con la administración de inmunoglobulinas por vía subcutánea.

### 8.-Nueva contraindicación para Vernakalant (▲Brinavess®)

El CHMP ha recomendado modificar las contraindicaciones de Vernakalant (Brinavess®) tras llevar a cabo una revisión de un caso de hipotensión grave y shock cardiogénico en un paciente que formaba parte de un ensayo clínico en marcha. Se añade que no se debe administrar ningún medicamento antiarrítmico intravenoso (clase I y clase III) hasta cuatro horas después de la administración de Vernakalant (Brinavess®).

Se recuerda que cualquier paciente que esté recibiendo Brinavess® deberá ser monitorizado frecuentemente durante la administración del medicamento y hasta las dos horas tras el comienzo de la infusión o hasta que los parámetros clínicos y el electrocardiograma se hayan estabilizado y que no se debe administrar ningún medicamento antiarrítmico

intravenoso (clase I y III) a los pacientes dentro de las cuatro horas previas y hasta no haber transcurrido cuatro horas desde la administración vernakalant.

Brinavess® está indicado para la conversión rápida de fibrilación auricular de inicio reciente a ritmo sinusal en adultos.

### 9.- Restricciones en el uso de Tigeciclina (▲Tygacil®)

El CHMP ha recomendado modificar la información del medicamento Tygacil para asegurar que el mismo se use de manera apropiada, haciendo saber a los médicos que el medicamento se ha asociado con un aumento de la mortalidad en los ensayos clínicos.

El medicamento solo debe utilizarse en las indicaciones terapéuticas aprobadas, es decir, en el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (excluyendo infecciones de pie diabético) y en infecciones complicadas intrabdominales, y sólo cuando no sea apropiado el uso de otros antibióticos.

### 10.-Restricciones en el uso de estavudina (Zerit®)

El CHMP ha recomendado que, a la vista de las reacciones adversas observadas con el medicamento Zerit® (estavudina), las indicaciones terapéuticas se deben restringir. El Comité recomienda que, tanto para adultos como para niños, el medicamento debe utilizarse durante el menor tiempo posible y sólo cuando no haya alternativas apropiadas.

Zerit® se utiliza en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para tratar a adultos y niños que están infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

### 11.-Montelukast: notificación de casos de reacciones psiquiátricas

*Se han notificado casos de alteraciones psiquiátricas y del comportamiento en pacientes tratados con montelukast. La revisión de los datos disponibles ha concluido que esta información está adecuadamente descrita en las fichas técnicas de los medicamentos que contienen montelukast. Adicionalmente se ha iniciado un plan de gestión de riesgos sobre el uso de montelukast en pediatría.*

La revisión ha venido motivada por la evaluación de los informes periódicos de seguridad (IPS) de montelukast, tras la cual se estableció la necesidad de revisar este asunto con detalle, así como por las conclusiones de la revisión llevada a cabo por la FDA, publicadas en agosto de 2009.

Se ha concluido que no es necesaria información adicional en la ficha técnica y prospecto de estos medicamentos por estar suficientemente descritas este tipo de

reacciones adversas. Las reacciones psiquiátricas que se han descrito incluyen: alteraciones del sueño (incluyendo pesadillas), alucinaciones, insomnio, irritabilidad, ansiedad, agitación (incluyendo comportamiento agresivo), temblores, depresión, ideación y comportamiento suicida.

Con objeto de obtener información más detallada sobre el uso de montelukast en niños y las reacciones adversas observadas en este grupo de población, se ha requerido un plan de gestión de riesgos al titular de la autorización del producto innovador. Una vez valorado dicho plan de gestión de riesgos, se podrán requerir planes de gestión de riesgos también a los titulares de autorización de medicamentos genéricos con montelukast.

### 12.-Paracetamol y riesgo de asma en niños después de la exposición durante el embarazo y la infancia: la evidencia disponible no apoya la relación causal

*La evidencia disponible no sostiene una relación causal entre el uso de paracetamol y la aparición de asma en niños después de su utilización por la madre durante el embarazo o en los niños de corta edad. Como el resto de medicamentos, el paracetamol solo debe utilizarse durante el embarazo o en niños si es claramente necesario.*

Esta asociación se ha sugerido después de la aparición de algunos estudios ecológicos, adicionalmente en los últimos años se han realizado diversos estudios epidemiológicos sobre este tema. Los resultados de estos estudios no muestran entre ellos resultados coincidentes sobre si este riesgo existe o no. La evaluación de los estudios disponibles no está exenta de ciertas dificultades, fundamentalmente debido al efecto de la confusión por indicación, ya que el paracetamol se utiliza habitualmente para el tratamiento sintomático de patologías que se acompañan de fiebre o de infecciones respiratorias, las cuales pueden asociarse con un riesgo incrementado de asma.

Las agencias de medicamentos europeas han considerado que no es necesario en este momento adoptar medidas reguladoras a este respecto. Cualquier nueva información sobre este asunto será revisada detalladamente.

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](mailto:cfv.cm@salud.madrid.org)

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

Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7812 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

Dep. Legal: M-17811-1993

**Suscripción gratuita en:**

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

o en

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

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



Dirección General de Ordenación e Inspección

CONSEJERÍA DE SANIDAD

Comunidad de Madrid



Biblioteca  
virtual

Esta versión forma parte de la Biblioteca Virtual de la Comunidad de Madrid y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.



[comunidad.madrid/publicamadrid](http://comunidad.madrid/publicamadrid)



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y POLÍTICA SOCIAL



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios