

BOLETIN

Número treinta. Marzo 2011. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS EN OSAKIDETZA

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES E HIPOMAGNESEMIA
- DRONEDARONA: RIESGOS DE UN NUEVO ANTIARRITMICO
- ENTACAPONA: ¿RIESGO DE CANCER DE PROSTATA?

3. XI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA EN BILBAO

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS EN OSAKIDETZA

En muchos profesionales sanitarios subsiste la idea de que para notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), que observan en su práctica diaria, es siempre necesario rellenar el formulario amarillo tradicional. Sin embargo, sin menospreciar este método, que tan excelentes resultados ha dado hasta ahora, es bueno que progresivamente se produzca el necesario cambio de mentalidad en el sentido de que lo importante no es el continente o procedimiento, sino el contenido. Los cambios introducidos en la gestión electrónica de las historias clínicas y de la prescripción electrónica, a los que han debido adaptarse, primero los profesionales de primaria, hace años, y más recientemente los profesionales hospitalarios (aplicación **e-Osabide**), y que ha supuesto un trabajo adicional para éstos, tienen afortunadamente ventajas, en concreto para vigilar la seguridad de los medicamentos, algunas de las cuales es útil conocer y utilizar.

En la actualidad, para los profesionales que trabajan en la red de **Osakidetza** existen diversos modos de comunicar a la Unidad de farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas a medicamentos que observan. Para un mejor entendimiento conviene,

por el momento, separar a los profesionales de primaria de los hospitalarios.

Los profesionales de primaria, cuando sospechan un efecto adverso a un medicamento, pueden:

- Generar un episodio de RAM, utilizando el código 995.20. Cuando se genera el episodio, aparece una pantalla (véase Boletín 27, octubre 2009) en la que el médico debe escribir **S** en la casilla del medicamento que considera sospechoso de la RAM en la lista (de 6 medicamentos) que le aparecerá. Además, deberá teclear en la columna (F final), la fecha de retirada, ya que el programa, por el momento, no puede cargarla automáticamente. Por otra parte, deberá escribir, en el apartado **Reacciones**, las mismas, con sus fechas de comienzo y final (si lo conoce) (Este apartado tiene una limitación de nº de caracteres). Haciendo click en la pestaña **Observaciones** se despliega una ventana en la que puede escribirse, en texto libre, cualquier dato complementario (incluso la descripción de las RAM, si se prefiere), teniendo en cuenta que esta ventana admite más caracteres.

Los episodios así generados son remitidos desde la Organiza-

Por favor comunicar **todas** las sospechas de reacciones a estos **nuevos medicamentos**:

Agomelatina (Valdoxan®)

Aliskireno (Rasilez®, Raxilamlo®)

Asenapina (Sycrest®)

Bilastina (Arabis®, Bilaxten®, Obalix®)

Dabigatran (Pradaxa®)

Lacosamida (Vimpat®)

Laropiprant (Tredaptive®)

Paliperidona (Invega®, Xeplion®)

Pitavastatina (Alipza®, Livazo®)

Rivaroxaban (Xarelto®)

Prasugrel (Efient®)

Retigabina (Trobalt®)

Rosuvastatina (Crestor®)

Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)

Tapentadol (Palexia®)

Vildagliptina (Galvus®)

ción Central de Osakidetza a la Unidad de Farmacovigilancia, el lunes de la semana siguiente al registro del episodio.

Los profesionales de **hospital**, cuando sospechan un efecto adverso a un medicamento, pueden:

Registrar el episodio de RAM en el Módulo de Gestión de Ordenes Médicas de la aplicación **e-Osabide**, concretamente en el apartado **ALERTAS-RAM**. Haciendo click en la palabra **Reac** se despliega una ventana, denominada **Texto de reacción**, en la que teclear, con el mínimo de palabras, la RAM y el medicamento sospechoso (p. ej. moxifloxacino-hepatotoxicidad). Tras ello, se debe hacer click en el icono superior, que lo guarda, incorporándolo al

descriptivo situado en la parte superior.

Para todos los profesionales, de primaria y hospitalaria, médicos, farmacéuticos y DUE, está disponible la notificación on line (Boletín 27, octubre 2008), en tiempo real, desde la web de la intranet de Osakidetza (<http://www.osakidetza.net/>) a través de **Herramientas** --- Farmacovigilancia – Ficheros relacionados – Información y formulario de notificación, que da acceso a la Tarjeta Amarilla (azul), que tras rellenarse puede remitirse por e-mail a la Unidad de Farmacovigilancia, pinchando en **ENVIAR**.

Finalmente, para todos, es posible notificar vía teléfono 94 400 7070 (85 7070).

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES E HIPOMAGNESEMIA

La Unidad de Farmacovigilancia ha recibido en marzo un caso de hipomagnesemia asociado a omeprazol. Se trata de un paciente de 54 años de edad, fumador (20 cigarrillos/día), diagnosticado de hipertensión arterial, enfermedad ulcerosa gastroduodenal y antecedentes de abuso de alcohol. En tratamiento con Emconcor® (bisoprolol), omeprazol 40mg/24h (hace años), Noctamid® (lormetazepam) y Deprax® (trazodona). Presentaba desde 3 días antes del ingreso diarrea líquida (6-8 día) y vómitos biliosos; además el día del ingreso malestar general e inestabilidad. Exploración física: TA 115/70 mmHg, 36,7 °C, hiperreflexia generalizada y hepatomegalia (dos traveses). Analítica sanguínea: magnesio (0,12 mg/dl), calcio y potasio normal. Los datos de la bioquímica de orina de 24 horas fueron normales. El ECG fue normal. Se diagnosticó de hipomagnesemia en probable relación con el uso del omeprazol, que se sustituyó por ranitidina, administrándose suplementos de magnesio hasta noviembre de 2010, inicialmente iv y posteriormente por vía oral. Continúa con ranitidina y la hipomagnesemia no ha reaparecido.

Este paciente tuvo previamente dos ingresos en el mismo hospital por episodio de confusión mental y delirio, atribuidos a deprivación alcohólica y a insuficiencia renal aguda con hipopotasemia (K 3,21 mmol/L), hipomagnesemia (0,76 mg/dL) e hipocalcemia (Ca total 7,96 mg/dL). En el segundo de los ingresos presentó además TA 206/128 mmHg y taquicardia de 180/min.

Comentario: El primer caso de hipomagnesemia asociado a omeprazol se describió en 2006¹ y desde entonces se han descrito casos asociados a otros IBP^{2,3}. La Agencia Reguladora de Medicamentos de los EEUU (FDA) ha publicado una nota el 2 de marzo advirtiendo de este efecto adverso, asociado al uso prolongado de

IBP (al menos 3 meses, si bien la mayoría de casos ocurren después de un año de tratamiento). La clínica de estos casos es similar a la de la hipocalcemia, incluyendo entre otros efectos graves, tetania, convulsiones, temblores, espasmo carpo-pedal, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y QT anormal. La hipomagnesemia también produce deterioro de la secreción de la hormona paratiroidea que puede conducir a hipocalcemia.

El mecanismo responsable de la hipomagnesemia asociada a uso prolongado de IBP es desconocido, se ha sugerido una disminución en la absorción intestinal de magnesio por un defecto del transporte activo. Debido a que la hipomagnesemia sólo se detecta ocasionalmente, se ha sugerido una predisposición hereditaria (mutaciones heterocigóticas del TMRP6 y otros genes responsables del transporte activo del magnesio)², así como una reducida eficiencia de la conservación renal del magnesio⁴.

Considerando lo anterior, la FDA recomienda que antes de iniciar un tratamiento prolongado con IBP y periódicamente en pacientes tratados con IBP que tomen digoxina, medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (diuréticos sobre todo tiazídicos) y diabéticos, en los que la hipomagnesemia puede incrementar el riesgo de complicaciones macro y microvasculares⁴, se determinen los niveles séricos del magnesio⁴.

Debido a la múltiple etiología de la hipomagnesemia, los casos relacionados con el consumo crónico de IBP pueden ser infradiagnosticados, como fue el caso de este paciente que presentó hipomagnesemia en un ingreso 9 meses antes, atribuido a otras causas.

Teniendo en cuenta la novedad de esta asociación, es importante que se notifiquen los casos que se conozcan, con el fin de cuantificar la incidencia del problema.

1. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2006 Oct 26;355(17):1834-6.

2. Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, van den Wall Bake AW. Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitors. *Ann Intern Med.* 2009 Nov 17;151(10):755-6.

3. Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis.* 2010 Jul;56(1):112-6.

4. Regolisti G, Cabassi A, Parenti E, Maggiore U, Fiaccadori E. Severe hypomagnesemia during long-term treatment with a proton pump inhibitor. *Am J Kidney Dis.* 2010 Jul;56(1):168-74

DRONEDARONA: RIESGOS DE UN NUEVO ANTIARRÍTMICO

A principios de 2011 la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV recibió dos notificaciones de sospecha de reacción adversa para dronedarona (Multaq®): un primer caso de elevación de transaminasas y un segundo caso con sintomatología variada (caída de cabello, hinchazón de piernas, aumento de peso y picor).

En el primer caso se trató de una mujer de 72 años que en noviembre de 2010 sufre un cuadro de arritmia cardíaca por fibrilación auricular (ACFA) paroxística e inicia tratamiento con dronedarona.

En un posterior ingreso en el Servicio de Rehabilitación, en diciembre de 2010, presenta una significativa alteración de la bioquímica hepática, previamente inexistente, mostrando valores de alanina aminotransferasa (ALT/GPT) de hasta 5 veces el límite normal superior. Se suspende el tratamiento con dronedarona, iniciando tratamiento con atenolol, y los valores de enzimas hepáticas se van normalizando progresivamente. En el segundo caso se trató de una mujer de 70 años que en mayo de 2010 sufre un

cuadro de ACFA paroxística e inicia tratamiento con amiodarona. Posteriormente, en noviembre de 2010 se sustituye amiodarona por dronedarona y un mes más tarde, en diciembre 2010, percibe caída de cabello, prurito, hinchazón de piernas y aumento de peso. En enero de 2011, la paciente continuaba con el tratamiento.

El 24/01/2011 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota informativa referente al riesgo de alteraciones hepáticas asociadas a dronedarona (Multaq®)¹. Desde su autorización, en noviembre de 2009, se han notificado a nivel mundial casos de alteraciones de función hepática y daño hepatocelular en pacientes tratados con este fármaco. Dos pacientes afectados de gravedad requirieron incluso trasplante hepático.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) hay registradas actualmente 22 reacciones adversas para dronedarona, de las cuales un único caso hace referencia a afectación hepática (hepatotoxicidad, hipertransaminasemia, ictericia, coluria, febrícula y malestar general). Adicionalmente, la Agencia Británica de Medicamentos (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA), ha publicado en su boletín Drug Safety Update una nota relacionada con riesgo hepático y fallo cardíaco asociados a este medicamento². En la base de datos británica de sospecha de reacciones adversas Drug Analysis Prints (DAPs) están descritas 123 reacciones adversas para dronedarona, de las cuales un caso hace referencia a daño hepático y 12 a trastornos cardíacos.

Comentario: La fibrilación auricular es la más común de las alteraciones del ritmo cardíaco y responsable de elevada morbimortalidad. Dronedarona es un antiarrítmico perteneciente a la clase III de la clasificación de Vaughan-Williams, que actúa prolongando el potencial de acción cardíaco y el periodo refractario. Aunque su mecanismo de acción no está bien establecido, parece ser capaz de bloquear principalmente los diferentes canales de potasio, además de bloquear los canales de sodio y calcio voltaje-dependientes y antagonizar no competitivamente los receptores alfa y beta adrenérgico³. Está autorizada para la prevención de recurrencias de fibrilación auricular o reducción de la frecuencia ventricular en pacientes adultos y clínicamente estables con historia de, o que padecen fibrilación auricular no permanente⁴.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos con dronedarona fueron trastornos gastrointesti-

nales [diarrea (9%), náuseas (5%) y vómitos] y generales (astenia y fatiga), aunque también se describen trastornos de la piel [erupción cutánea (5%), prurito, eritemas, dermatitis], trastornos cardíacos [bradicardia (3%) y prolongación del intervalo QTc (28%)] y alteraciones bioquímicas [incremento de los niveles de creatinina sérica (51%)⁵]. No obstante, durante los ensayos clínicos en ningún momento se hizo referencia a posibles trastornos hepáticos asociados con este fármaco.

Tras la notificación de los casos de afectación hepática asociados a dronedarona previamente descritos, la AEMPS ha comunicado a los profesionales sanitarios las medidas de vigilancia a adoptar en relación a Multaq®:

- 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 en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT/GPT), deberá realizarse una nueva determinación en el plazo de 48 a 72 horas. Si tras la misma se confirma este incremento, deberá interrumpirse el tratamiento con dronedarona y monitorizar los niveles de ALT/GPT hasta su normalización.

- Se aconseja informar a los pacientes que contacten inmediatamente con su médico si aparece cualquier síntoma sugerente de daño hepático (dolor abdominal sostenido, anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia, orina oscura o prurito¹).

Adicionalmente, la ficha técnica de Multaq® se va a modificar, añadiéndose las medidas antes señaladas en su apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e incluyendo en su apartado "Reacciones adversas" las de afectación hepática, es decir, test de función hepática anormal (frecuente, $\geq 1/100$ y $< 1/10$ de pacientes tratados) y lesiones hepatocelulares, incluyendo insuficiencia hepática aguda con amenaza de vida (frecuencia rara, $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$)⁶.

Una vez más se comprueba que el diseño de los ensayos clínicos resulta inadecuado para la detección de todas las reacciones adversas asociadas a un determinado fármaco. De ahí, la necesidad de seguir ahondando en la detección de las mismas tras la comercialización de los medicamentos. Señalar, por ello, la conveniencia de notificar a la Unidad de Farmacovigilancia los casos de sospecha del tipo de los señalados que pudieran conocer los lectores.

1. Nota informativa de AEMPS en http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/01-2011_NI_MUH.htm

2. Drug Safety Update Feb 2011, vol 4 issue 7:A1

3. Panorama Actual Med 2010; 34 (339): 971-978

4. Ficha técnica de Multaq® en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001043/WC500044534.pdf

5. Wolbrette D, Gonzalez M, Samii S, Banchs J, Penny-Peterson E, Naccarelli G.

Dronedaron for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter: approval and efficacy. Vascular Health and Risk Management 2010; 6 517-523

6. Nota informativa de Sanofi Aventis en https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2011/Carta_Multaq_Dronedarona_26-01-11.pdf

ENTACAPONA: ¿RIESGO DE CÁNCER DE PROSTATA?

En febrero de 2011 se recibieron en la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV dos notificaciones procedentes de una misma médico con dos casos de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, y tras revisión de los pacientes a su cargo que habían tomado entacapona (Stalevo®). El primer caso se trata de un hombre de 60 años, en tratamiento con Stalevo® 150/37,5/200mg 4comp/día, Azilect® 1mg/día y Amantadina 100mg 2comp/día desde 2005, cuando le fue diagnosticada la enfermedad de Parkinson. En agosto 2010 es diagnosticado de adenocarcinoma de próstata, del que es intervenido quirúrgicamente con posterioridad. El segundo caso se trata de un hombre de 83 años con enfermedad de Parkinson desde hace unos 20 años, sometido en 1997 a estimulación palidial bilateral. En tratamiento con Stalevo® desde 2003. Es diagnosticado de adenocarcinoma prostático en 2007.

Probablemente, el origen de estas notificaciones esté en la referencia realizada en el Infac 2010, vol 18 nº 10, pág. 51, al ensayo clínico STRIDE-PD (Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation – Parkinson's Disease)¹. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, llevado a cabo en 77 centros de 14 países entre septiembre 2004 y noviembre 2008. El objetivo fue evaluar el tiempo transcurrido hasta el inicio de la discinesia en pacientes con enfermedad de Parkinson tomando Stalevo® (entacapona/carbidopa/levodopa) comparado con los que tomaban carbidopa/levodopa. Participaron en el ensayo 745 pacientes, y 541 finalizaron el tratamiento (265 con entacapona/carbidopa/levodopa y 276 con carbidopa/levodopa). El seguimiento promedio fue 2,7 años. En el grupo de entacapona/carbidopa/levodopa 9 de 245 hombres (3,7%, IC95%=1,69%-6,86%) fueron diagnosticada-

dos de cáncer de próstata frente a 2 de 222 hombres (0,9%) en el grupo de carbidopa/levodopa. La tasa de incidencia fue de 14 casos por 1.000 pacientes-año con entacapona, comparado con 3,2 por 1.000 para carbidopa/levodopa, OR 4,19 (IC95%=0,90-16,63). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa². La duración del tratamiento con Stalevo® antes del diagnóstico del cáncer de próstata osciló entre 148 y 949 días (media: 664 días).

Estudios previos a este ensayo clínico no hallaron dicho aumento del riesgo de cáncer de próstata, aunque la mayoría eran inferiores a un año, éste es el primer ensayo de duración prolongada con entacapona.

La agencia reguladora de medicamentos norteamericana (FDA) mantiene su revisión de la información disponible, pero no ha concluido que Stalevo® incremente el riesgo de desarrollar cáncer de próstata³. Otras Agencias reguladoras, como la europea (EMA), ni siquiera han tratado el tema.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia hay 83 notificaciones para entacapona y no hay ningún caso de

cáncer de próstata. En la base de datos de sospecha de reacciones adversas Drug Analysis Prints (DAPs) de la Agencia británica de medicamentos (MHRA)⁴ hay 281 notificaciones para entacapona y 1 caso de cáncer de próstata.

Comentario: Stalevo® contiene una combinación de entacapona, carbidopa y levodopa. Está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son: discinesia (19%), síntomas digestivos (12 – 15%), dolor muscular (12%); y coloración marrón rojiza inocua de la orina (cromaturia) (10%)⁵.

Con el nivel de conocimiento actual no es posible dilucidar si se trata de un hallazgo debido al azar, o si en el futuro se confirmará el dato.

Finalmente, señalar la conveniencia de notificar a la Unidad de Farmacovigilancia los casos del tipo de los señalados que pudieran conocer los lectores.

1. Stocchi F, Rascol O, Kiebertz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, Barone P, Lang AE, Olanow CW. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol*. 2010 Jul;68(1):18-27
2. Anónimo. Entacapone: prostate cancer? *Prescrire Int* 2010;19 (109):217.

3. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm206363.htm>
4. <http://www.mhra.gov.uk/Onlineservices/Medicines/Druganalysisprints/index>
5. Ficha técnica Stalevo® disponible en <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

XI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA EN BILBAO

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco organizará los días **29 y 30 de setiembre de 2011** las Jornadas de Farmacovigilancia en Bilbao. Se trata de la reunión anual del Sistema Español de Farmacovigilancia, que dado el carácter público de la farmacovigilancia, son sufragadas en forma mayoritaria por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y el Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco. Están dirigidas

a todos los profesionales sanitarios interesados por la seguridad de los medicamentos. Próximamente se dispondrá de una página web específica en la que se incorporará progresivamente la información de las Jornadas.

La Organización desea la máxima asistencia de nuestros profesionales a las Jornadas y con este fin creará una fórmula de **inscripción facilitada** para ellos.

Suscríbase al BOLETIN en formato electrónico

A partir de este número la distribución de este boletín sólo se hará por vía electrónica.

Indique en farmacovigilancia@osakidetza.net la dirección de correo electrónico en la que desea recibirlo.

Los profesionales sanitarios que trabajan en Osakidetza recibirán el boletín en su dirección electrónica de trabajo y **no necesitan** suscribirse.

Puede consultar los números publicados (a partir del nº 18) en:

http://www.osanet.euskadi.net/r85-20361/es/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/farma03.html

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**
Teléfono: 94 400 7070 • Fax: 94 400 7103 • Email: farmacovigilancia@osakidetza.net



FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, s/n.
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO
Viceconsejería de Sanidad
Dirección de Farmacia

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García. El artículo Dronedrona: riesgos de un nuevo antiarrítmico ha sido elaborado por Eguzkiñe Ibarra, residente de farmacia hospitalaria del Hospital de Galdakao-Usansolo.

Comité Editorial: Paloma Acevedo, Iñigo Aizpurua, Susana Fernández, Jesús Fernández de Mendiola, Ramón Saracho, Carmelo Aguirre, Montserrat García

Depósito Legal BI-2154-07

Sistema Español de Farmacovigilancia