

BOLETIN

Número treinta y cinco. Marzo 2013. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. ¿COMO NOTIFICAR REACCIONES ADVERSAS A FARMACOVIGILANCIA?

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- INSUFICIENCIA RENAL AGUDA CAUSADA POR ALISKIRENO EN ASOCIACIÓN CON IECA O ARAI
- REACCIONES CUTANEAS GRAVES ASOCIADAS A LA COMBINACION DE TELAPREVIR, RIBAVIRINA Y PEGINTERFERON ALFA EN HEPATITIS CRONICA C
- REVISION DE LOS EFECTOS ADVERSOS CARDIACOS DE DOMPERIDONA POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS (EMA)

¿COMO NOTIFICAR REACCIONES ADVERSAS A FARMACOVIGILANCIA?

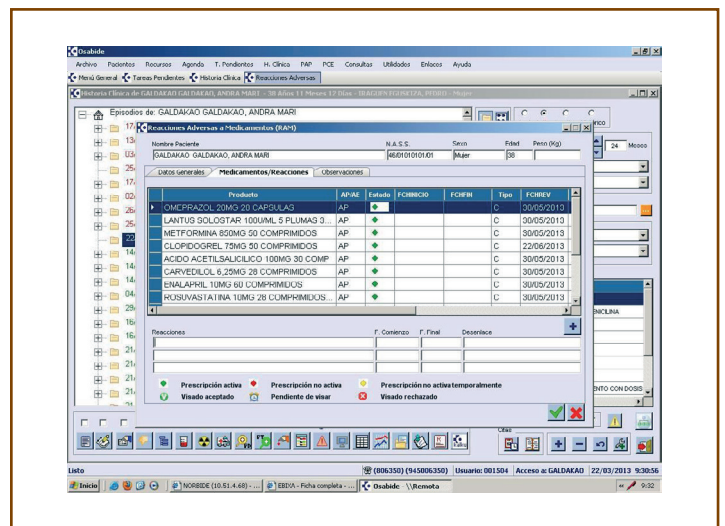
Los profesionales sanitarios de la Comunidad Autónoma del País Vasco, dependiendo del nivel asistencial en el que trabajan, disponen de diferentes medios para notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) (Tabla 1). Además, recientemente se ha añadido la posibilidad de notificar a través de una página web <https://www.notificaram.es>, alojada en un servidor de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Tabla 1. ¿Cómo se pueden notificar RAM?

- A través de la generación de episodios de RAM (995.20) en Osabide-AP (en Atención Primaria)
- A través del apartado "Alertas" de Osabide Global (en Atención especializada)
- A través del formulario de notificación de RAM on line en la intranet de Osakidetza <http://www.osakidetza.net/es/html/5/609.shtml>
- A través de la tarjeta amarilla tradicional
- A través de la web <https://www.notificaram.es/> (también para ciudadanos)
- Por teléfono (94.400.7070 - 857070)

La generación de episodios de RAM a través de Osabide-AP ha sido comentada en otros Boletines. Como recordatorio se incluye una pantalla del mismo (Fig. 1), tal y como la ve el médico de primaria, recordando la necesidad de escribir las fechas de inicio y final de la medicación sospechosa, que por defecto quedan en blanco, así como cambiar la casilla Causante en dicho medicamento, que por defecto aparece como No.

Fig. 1 Pantalla de Osabide-AP, generación episodios de RAM



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

Agomelatina (Valdoxan®)
Aliskireno (Rasilez®, Raxilamlo®)
Asenapina (Sycrest®)
Bilastina (Ibis®, Bilaxten®, Obalix®)
Boceprevir (Victrelis®)
Dabigatran (Pradaxa®)
Denosumab (Prolia®)
Eslicarbazepina (Zebinix®)
Fingolimod (Gilenya®)
Lacosamida (Vimpat®)

Linagliptina (Trajenta®)
Liraglutida (Victoza®)
Pitavastatina (Alipza®, Livazo®)
Rivaroxaban (Xarelto®)
Prucaloprida (Resolor®)
Prasugrel (Efient®)
Roflumilast (Daxas®)
Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)
Tapentadol (Palexia®)
Vildagliptina (Galvus®)

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA CAUSADA POR ALISKIRENO EN ASOCIACION CON IECA O ARA II

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de un caso de insuficiencia renal aguda asociada a aliskireno en asociación con olmesartan.

Caso:

Mujer de 82 años. AP: Hipertensión arterial, no diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica con creatinina basal 1,37 mg/dl, estenosis canal lumbar. Tratamiento habitual: Olmetec Plus® (olmesartan+hidrocloro-tiazida), Riprazo® (aliskireno), paracetamol a demanda y AINE ocasionales. El 18/11/12 acude a Urgencias por un cuadro de tres semanas de evolución de malestar general y sensación nauseosa, no disuria, no polaquiuria ni tenesmo vesical. Analítica: creatinina 2,36 mg/dl, urea 111 mg/dl. proteinuria negativa. Orina muy concentrada con urea 1526 mg/dl, creatinina 251 mg/dl, Sodio 8 mmol/L, Potasio 60 mmol/L. Se decide suspender el tratamiento con olmesartan y aliskireno. Analítica el 03/12/2012: creatinina 1,42 mg/dl, Aclaramiento creatinina 43ml/min, sin proteinuria. Se recomienda tratar la hipertensión arterial solamente con amlodipino + tiazida y evitar IECA y ARAII.

Comentario:

El aliskireno es un inhibidor directo de la renina. Inhibe el sistema renina-angiotensina en el punto de activación, bloqueando la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, y disminuyendo, por consiguiente, los niveles de angiotensina I y angiotensina II. Está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial ⁽¹⁾.

La eficacia del aliskireno en la reducción de la tensión arterial ha sido confirmada en varios ensayos clínicos en pacientes con hipertensión. En ensayos frente placebo, aliskireno mostró una reducción de la tensión arterial a dosis entre 75 y 300mg/día. La mayor parte del efecto ocurrió después de 2 semanas de tratamiento, y el efecto máximo se alcanzó después de 4 semanas. En ensayos frente a otros antihipertensivos (hidroclorotiazida, ramipril, lisinopril, irbesartan, valsartan y losartan), en general, el efecto antihipertensor del aliskireno fue similar al comparador activo. En ensayos con terapia combinada con hidroclorotiazida, valsartan y amlodipino, en la mayoría de los casos, la terapia combinada fue más eficaz que la monoterapia ⁽²⁾.

Por otra parte, también se ha evaluado los efectos del aliskireno en la glomeruloesclerosis, microalbuminuria y proteinuria. En particular, en el estudio AVOID, la adición de aliskireno a losartan 100mg/día en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo II y nefropatía consiguió una reducción del 20% del índice albumina/creatinina (IC95%: 9 a 30; p<0.001) a los 6 meses. No hubo diferencias significativas en las cifras de tensión arterial. Los autores concluyeron que el aliskireno tiene, independientemente de su acción antihipertensiva, efectos renoprotectores en pacientes

hipertensos con diabetes mellitus tipo II y nefropatía ⁽³⁾.

Sin embargo, la interrupción del ensayo clínico ALTITUDE ⁽⁴⁾ ha llevado a una reevaluación del balance beneficio/riesgo de aliskireno y a una alerta de seguridad. Este estudio, de 4 años de duración, se diseñó para evaluar los potenciales beneficios de aliskireno en la reducción del riesgo cardiovascular y renal en pacientes diabéticos. En él se incluyeron pacientes con diabetes tipo 2 y alteración renal y/o enfermedad cardiovascular. Estos pacientes recibieron aliskireno o placebo de forma adicional con IECA o ARAII. Los datos analizados mostraron un riesgo incrementado de hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal incluyendo insuficiencia renal, cuando aliskireno se utiliza en combinación con IECA o ARAII, especialmente en pacientes diabéticos o con alteración de la función renal.

Anteriormente, ya se había publicado un meta-análisis ⁽⁵⁾ para determinar si el uso combinado de aliskireno e IECA o ARAII se asociaba a un riesgo aumentado de hiperpotasemia (potasio sérico > 5,5 mEq/L) e insuficiencia renal (definida como creatinina sérica > 2 mg/ml). Los resultados mostraron que el riesgo de hiperpotasemia fue mayor en pacientes que tomaban la combinación de aliskireno e IECA o ARAII que en aquellos que tomaban IECA o ARAII en monoterapia (RR 1,58; IC95% 1,24-2,02) o aliskireno en monoterapia (RR 1,67; IC95% 1,01-2,79). Por otra parte, el riesgo de presentar insuficiencia renal no fue significativamente mayor en aquellos pacientes con combinaciones de estos fármacos (RR 1,14; IC95% 0,68-1,89 para IECA o ARAII en monoterapia; y RR 0,80, IC95% 0,31-2,04 para aliskireno en monoterapia), los autores plantean que la corta duración del seguimiento en los estudios podría haber subestimado la verdadera incidencia de la insuficiencia renal.

Ante estos resultados, las agencias reguladoras de medicamentos contraindican el uso de aliskireno en combinación con IECA o ARAII en pacientes diabéticos y en aquellos con insuficiencia renal moderada o grave. Para los demás pacientes, no se recomienda su uso en combinación con IECA o ARAII ⁽⁶⁾.

Conclusiones:

La mejor combinación de fármacos antihipertensivos, cuando no es eficaz la monoterapia, es la asociación de fármacos que actúen a distintos niveles. En caso de que se utilice el doble bloqueo del sistema renina angiotensina, se debe valorar cuidadosamente si los beneficios para el paciente superan los riesgos potenciales, monitorizando de forma estrecha el potasio sérico y la función renal.

1 Ficha técnica de Rasilez® disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas>.
2. Angeli F, Reboldi G, Mazzotta G, Poltronieri C, Verdecchia P Safety and efficacy of aliskiren in the treatment of hypertension: a systematic overview. *Expert Opin Drug Saf.* 2012 Jul;11(4):659-70.
3. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008 Jun 5;358(23):2433-46.
4. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.*

2012 Dec 6;367(23):2204-13.

5. Harel Z, Gilbert C, Wald R, Bell C, Perl J, Juurlink D, Beyene J, Shah PS The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012 Jan 9;344:e42. doi: 10.1136/bmj.e42.

6. Aliskireno: Conclusiones de la reevaluación del balance beneficio-riesgo. Nota informativa AEMPS febrero/2012 http://www.agemed.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_03-2012.htm

REACCIONES CUTANEAS GRAVES ASOCIADAS A LA COMBINACION DE TELAPREVIR, RIBAVIRINA Y PEGINTERFERON ALFA EN HEPATITIS CRONICA C

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de un probable caso de DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) asociado a telaprevir, ribavirina y peginterferon alfa.

Caso:

Hombre de 58 años. AP: Hipotiroidismo primario (tiroiditis de Hashimoto) en tratamiento con Eutirox®. Hepatitis crónica VHC (+) conocido desde 1982 de probable origen profesional, genotipo 1b, IL28B (TT). Con fecha 12/06/2012 Fibroscan 7,9 KPa, IQR 1 (correspondiente a F2 en la escala de fibrosis). El 5/10/2012 inicia tratamiento antiviral con triple terapia: telaprevir 750mg/8h, peginterferon alfa 120mcg/semana y ribavirina 1000mg/día. A la semana de tratamiento presenta fiebre alta que se resuelve con paracetamol. A las 4 semanas de tratamiento presenta prurito y leve eritema en espalda, tobillo y parte anterior de tórax. A las 6 semanas, la erupción cutánea se trata con Diprogenta®, Polaramine® y Ebas-tel®, y dado que no mejoraba se consultó con Dermatología que diagnosticó reacción dermatológica severa (probable DRESS), y se suspendió telaprevir ingresando en hospital. A las 24 horas del ingreso, en vista de no mejoría se suspende toda la medicación antiviral y se trata con corticoides intravenosos y antihistamínicos, mejorando progresivamente en los días sucesivos.

Analítica (a las 6 semanas de tratamiento): GOT 44 U/L, GPT 85 U/L, GGT 497 U/L, fosfatasas alcalinas 199 U/L, bilirrubina total 1,3 mg/dl, creatinina 0,95 mg/dl, leucocitos 2600/mm³, neutrófilos 1900/mm³, eosinófilos 100/mm³, Carga Viral VHC: no se detecta.

Comentario:

El telaprevir ha demostrado un balance beneficio/riesgo favorable para el tratamiento de la hepatitis crónica C causada por el

genotipo 1, en combinación con peginterferon alfa y ribavirina, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis) ⁽¹⁾. Los efectos sobre la piel y anejos del tratamiento con peginterferon y ribavirina son bien conocidos y representan alrededor el 10% de todos los efectos adversos. Por otra parte, telaprevir produce un cuadro clínico dermatológico que es muy similar al producido por el peginterferon y ribavirina, consistente en un exantema eczematoso que se suele acompañar de prurito y sequedad de piel ⁽²⁾.

En diciembre de 2012, la FDA emitió una nota ⁽³⁾ advirtiendo de una posible asociación de reacciones cutáneas sistémicas graves con telaprevir en combinación con peginterferon alfa y ribavirina. Estas reacciones incluían casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrolisis epidérmica tóxica (TEN) y DRESS. Es significativo, que algunos pacientes murieron cuando siguieron recibiendo el tratamiento combinado con telaprevir después de empeorar o tener una erupción progresiva y síntomas sistémicos. Por lo tanto, es fundamental el reconocimiento temprano de estos tipos de reacciones cutáneas graves (SJS, TEN, DRESS), ya que su aparición requiere la suspensión inmediata de los 3 fármacos y la consulta urgente con un dermatólogo.

En la tabla 2 se recogen las recomendaciones para el manejo del exantema asociado al tratamiento combinado con telaprevir, ribavirina y peginterferon alfa.

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

1. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes infectados por el VIH, en trasplantados de hígado y en población pediátrica. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/criterios-VHC-off-label.pdf>

2. Crespo G, Lens S. Uso de boceprevir y telaprevir en pacientes con VHC (aspectos prácti-

cos). Gastroenterol Hepatol. 2012. doi:10.1016/j.gastrohep.2011.12.005.

3. FDA Drug Safety Communication: Serious skin reactions after combination treatment with the Hepatitis C drugs Incivek (telaprevir), peginterferon alfa, and ribavirin. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332731.htm>

Tabla 2. Clasificación del exantema y recomendaciones para su manejo (1,2).

CLASIFICACIÓN	CARACTERÍSTICAS	RECOMENDACIONES
Grado 1 (leve)	Erupción cutánea localizada o una erupción cutánea con una distribución limitada, con o sin prurito acompañante.	Hidratación. Limitar la exposición al sol. Cremas/lociones emolientes. Corticoides tópicos. Antihistamínicos sistémicos.
Grado 2 (moderado)	Erupción cutánea difusa que afecta, como máximo, al 50% de la superficie corporal, con o sin separación de la piel superficial o prurito. Puede haber inflamación de las mucosas sin úlceras.	Igual a grado 1. Si empeoramiento suspender telaprevir. Si a los 7 días no mejora, suspender ribavirina. Se puede mantener el peginterferon, salvo que esté médicamente indicada su interrupción.
Grado 3 (grave)	Exantema generalizado que afecta a más del 50% de la superficie corporal o que presenta: - exantema con vesículas o ampollas - úlceras superficiales en las mucosas - desprendimiento epidérmico - eritema-púrpura palpable - Síndrome de DRESS, eritema multiforme (EM), o pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).	Suspender telaprevir de forma inmediata. Si a los 7 días no mejora suspender ribavirina. Se puede mantener el peginterferon, salvo que esté médicamente indicada su interrupción. Los pacientes con sospecha de DRESS, EM o PEGA interrumpirán todo el tratamiento (telaprevir, ribavirina, peginterferon) de manera definitiva. Consultar al dermatólogo.
Grado 4 (potencialmente mortal)	Diagnóstico de erupción ampollosa generalizada, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.	Suspensión permanente de todo el tratamiento (telaprevir, ribavirina, peginterferon). Consultar al dermatólogo.

REVISIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS CARDIACOS DE DOMPERIDONA POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS (EMA)

La EMA¹ ha iniciado la revisión de los medicamentos que contienen domperidona, indicada en el alivio de los síntomas de náuseas y vómitos, sensación de plenitud epigástrica, malestar abdominal alto y regurgitación del contenido gástrico. Esta revisión ha sido promovida por la Agencia Belga de Medicamentos (Federal Agency for Medicines and Health Products, FAMHP), en relación a su preocupación por los efectos adversos cardiacos de domperidona, que incluyen prolongación del intervalo QT y arritmias que, previamente habían sido evaluadas por el grupo de trabajo de la EMA responsable de la farmacovigilancia (Pharmacovigilance Working Party, PhVWP).

En 2011 el PhVWP recomendó que se actualizaran los datos de la ficha técnica de domperidona y que se incluyera información sobre el riesgo de efectos adversos cardiacos y sobre las precauciones de uso en pacientes con ciertas cardiopatías, incluyendo insuficiencia cardiaca, ataque cardiaco previo, angina

(dolor de pecho) y alteraciones del ritmo cardiaco. Desde entonces se han recibido nuevas notificaciones de efectos adversos cardiacos en Bélgica y la Agencia Belga de Medicamentos ha considerado que la domperidona no debería seguir utilizándose en algunos pacientes tales como los que tienen una prolongación del espacio QT u otros problemas cardiacos subyacentes.

La EMA, a petición de Bélgica, ha iniciado dicha revisión bajo el artículo 31 de la Directiva 2001/83/EC, y será llevada a cabo por el Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), comité encargado de las evaluaciones de seguridad de los medicamentos de uso humano (sucesor del PhVWP). Se revisarán todos los datos disponibles sobre el balance beneficio/riesgo de la domperidona y se publicará su opinión sobre si se mantienen las condiciones de autorización para las que fue comercializada, si varían o si se suspende o retira de la Unión Europea.

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Domperidone_31/Procedure_started/WC500139769.pdf

PARA QUE SIRVE LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA Y QUE PUEDE APORTAR AL PROFESIONAL SANITARIO

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco tiene como misión responder a vuestras preguntas sobre medicamentos, recibir y analizar las notificaciones de efectos indeseables.

La ley señala como obligatoria la notificación de todo efecto indeseable grave (fallecimiento, hospitalización, peligro para la vida o secuelas) de los medicamentos, incluso aunque sean conocidos, así como todo efecto inesperado (es decir que no aparece en la ficha técnica) para todo profesional sanitario (médico, farmacéutico, dentista, enfermera,).

La notificación de los casos acontecidos en la Comunidad Autónoma del País Vasco debe hacerse a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco.

SUSCRÍBASE AL BOLETÍN EN FORMATO ELECTRÓNICO

Este boletín sólo se distribuye por vía electrónica. Los profesionales sanitarios que trabajan en Osakidetza recibirán el boletín en su dirección electrónica de trabajo y no necesitan suscribirse.

El resto de profesionales que deseen recibir el boletín deben enviar un e-mail a farmacovigilancia@osakidetza.net indicando la dirección de correo electrónico en la que desean recibirlo.

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

http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm06/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



Osakidetza

GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, s/n.
☎ 94 400 70 70

48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Sanidad
Dirección de Farmacia

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García.

Comité Editorial: Jon Iñaki Betolaza, Iñigo Aizpuru, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Ramón Saracho, Jesús Fernández de Mendiola, Pilar Manrique.

Depósito Legal BI-2154-07