

BOLETIN

Número treinta y tres. Junio 2012. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. CONSULTA DE BASES DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA EN INTERNET

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- RANELATO DE ESTRONCIO Y RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO
- INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES Y RIESGO DE FRACTURA

3. NOTIFICACION ON LINE DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A TRAVES DE LA INTRANET DE OSAKIDETZA

CONSULTA DE BASES DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA EN INTERNET

Desde hace unos años está disponible a través de la web de la Agencia Británica de Medicamentos (MHRA) <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/TheYellowCardScheme/YellowCarddata/Druganalysisprints/index.htm> la consulta de datos de notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos recibidas en el Reino Unido. La misma es accesible en la web antes señalada y tras una breve explicación del uso que puede hacerse de la información y del que no debe hacerse, para lo que solicita aceptación expresa, facilita por **principio activo** y aparatos-sistemas orgánicos (clasificación MEdDRA) mediante tablas las reacciones adversas.

Recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha realizado una acción similar a través de su web <http://www.adrreports.eu/> si bien con algunas diferencias.

La primera es que no es completa, como la MHRA, sino únicamente se recogen aquellos medicamentos autorizados por procedimiento centralizado en la UE. La segunda, de orden técnico, es que a diferencia de la MHRA la información se presenta separada para principios activos y **marca** registrada (la MHRA las fusiona como principio activo). Otra diferencia se refiere a la presentación de los datos, en forma de gráficos, lo que la hace más agradable visualmente.

Estas acciones que pronto (octubre 2012) serán seguidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que liberará a la web la información de la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia, van en la línea de la necesaria transparencia informativa, demandada durante años por los profesionales sanitarios y los usuarios, que son en suma los que justifican la existencia de dichos registros informatizados.

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®)

Laropiprant (Tredaptive®)

Liraglutida (Victoza®)

Pitavastatina (Alipza®, Livazo®)

Rivaroxaban (Xarelto®)

Prasugrel (Efient®)

Retigabina (Trobalt®)

Roflumilast (Daxas®)

Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)

Tapentadol (Palexia®)

Vildagliptina (Galvus®)

RANELATO DE ESTRONCIO Y RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO

La Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV ha tenido conocimiento de un caso de tromboflebitis asociado a ranelato de estroncio.

Caso:

Mujer de 89 años. AP: Hipertensión arterial, osteoporosis, asma bronquial con disnea en reposo II/IV, bronquiectasias bilaterales con atelectasias laminares, sinopatía maxilar crónica. Ha estado en tratamiento con alendronato hasta 2011 que se retiró por esofagitis. Tratamiento habitual: irbesartan/hidroclorotiazida 300/12,5 mg/24h, Ventolin y Atrovent en aerosolterapia, Plusvent 50/500mg 1-0-1, prednisona, calcio vit D3, Trankimazin 0,25 mg/12h. El 10/04/2012 inicia tratamiento con ranelato de estroncio 2g/24h, el 26/04/2012 presenta tromboflebitis de la safena interna de la extremidad inferior izquierda confirmada por ecografía, motivo por el que se suspende el ranelato de estroncio. La paciente es tratada con heparinas de bajo peso molecular siendo la evolución favorable.

Comentario:

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

El tromboembolismo venoso es una reacción adversa conocida para ranelato de estroncio, su riesgo se identificó en ensayos clínicos. En 2010 se publicó un estudio que analizaba la incidencia de tromboembolismo venoso en pacientes tratados con ranelato de estroncio con el método retrospectivo de Prescription Event Monitoring (PEM) en Reino Unido. Se incluyeron 10.782 pacientes, la edad media fue de 73,3 años y un 91,3% fueron mujeres. En los primeros 12 meses de tratamiento (o dentro de los 30 días siguientes a la suspensión del tratamiento) se notificaron 48 casos de tromboembolismo venoso (31 trombosis venosa profunda y 17 embolismo pulmonar), sobre un total de 7.697 pacientes-años de exposición, lo que dio una incidencia no ajustada de 6,24 casos (IC95% 4,60-8,27) por 1000 pacientes-año de exposición. Los autores concluyen que esta incidencia es mayor que la incidencia en la población general del Reino Unido, pero similar a la estimada en poblaciones de la misma edad y que recibían tratamiento para la osteoporosis postmenopáusica.

Recientemente, el balance beneficio/riesgo de ranelato de estroncio ha sido revisado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) con motivo de la publicación en Francia de un estudio de efectos adversos asociados a ranelato de estroncio². Se analizaron 199 notificaciones de reacciones adversas graves, notificados entre 2006 y 2009. Estas reacciones fueron sobre todo de tipo cardiovascular 104 (52%) y dermatológicas 51 (26%). Dentro de las cardiovasculares el tromboembolismo venoso fue el más frecuente: 54 casos de trombosis venosa profunda y 39 de embolismo pulmonar. También se notificaron 19 casos de hipersensibilidad grave (síndrome DRESS) que también fue objeto de una Nota Informativa de la AEMPS³ en 2007.

Después de la revisión de toda la información disponible procedente de ensayos clínicos, estudios epidemiológicos y notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, se ha concluido que el riesgo de tromboembolismo venoso con ranelato de estroncio no ha cambiado frente al estimado previamente cuando se comercializó⁴, sin embargo el riesgo es mayor en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso, así como en pacientes inmovilizados. También es más frecuente en pacientes de edad avanzada tratados con ranelato de estroncio.

Como consecuencia se han introducido nuevas restricciones⁵ de uso de ranelato de estroncio en pacientes en riesgo de tromboembolismo venoso:

Contraindicaciones:

- El ranelato de estroncio no debe ser usado en pacientes con tromboembolismo venoso actual o previo, como trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar y/o en pacientes con inmovilización temporal o permanente.

Recomendaciones para los profesionales sanitarios:

- Valorar la necesidad de continuar el tratamiento con ranelato de estroncio en pacientes mayores de 80 años con riesgo de tromboembolismo venoso.
- Suspender y no iniciar nuevos tratamientos con ranelato de estroncio en pacientes con tromboembolismo venoso, o con antecedentes personales del mismo. Debe suspenderse el tratamiento en pacientes que se encuentren inmovilizados de forma temporal o permanente.

1. Osborne V, Layton D, Perrio M, Wilton L, Shakir SA. Incidence of venous thromboembolism in users of strontium ranelate: an analysis of data from a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf.* 2010;33:579-91

2. Jonville-Bera AP, Autret-Leca E. Ranélate de strontium (Protelos®): effets indésirables rapportés en France. *Presse Med* 2011; 40 (10): e453-e462

3. Nota informativa AEMPS. Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad.

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/docs/NI_2007-17_protelos-osseor.pdf

4. Drug Safety Update May 2012, vol 5 issue 10: A3 5. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con152742.pdf>

5. Nota informativa AEMPS. Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): riesgo de tromboembolismo venoso y reacciones dermatológicas graves. Nuevas contraindicaciones de uso. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_04-2012.pdf

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son uno de los grupos farmacológicos más utilizados mundialmente, una de cada 10 personas en la Comunidad Autónoma Vasca toma un IBP todos los días¹. Aunque el uso de estos fármacos en un periodo corto de tiempo normalmente se tolera adecuadamente, en los últimos años la literatura médica ha prestado mucha atención a la tolerabilidad de los IBP a largo plazo. Tras su comercialización en los años 90 los IBP se han convertido en los fármacos de referencia para el tratamiento de la úlcera péptica y del reflujo gastroesofágico. Entre sus indicaciones se encuentran además, la profilaxis de lesiones gastrointestinales por los AINE, el tratamiento del Síndrome de Zollinger-Ellison y el tratamiento de la úlcera gastroduodenal asociada a *Helicobacter Pylori*.

Se ha sugerido, que los IBP, a causa de la hipoclorhidria que producen, podrían alterar la absorción gastrointestinal del calcio, y a largo plazo, aumentarían la pérdida de masa ósea y el riesgo de fractura. Durante estos últimos años varios estudios han investigado esta posible asociación²⁻³, encontrando en la mayoría de ellos, un modesto incremento de riesgo de fractura vertebral, de cadera y de muñeca.

A raíz de los diferentes estudios publicados, en mayo del 2010 la FDA, publicó una nota informativa⁴ recordando a los profesionales sanitarios la asociación que se había encontrado entre el uso durante periodos prolongados de tiempo de los IBP (>1 año) y el posible aumento del riesgo de fractura vertebral, cadera, y muñeca.

En un metaanálisis⁵ de estudios observacionales publicado en el año 2011 el uso de IBP se asoció con un modesto aumento del riesgo de fractura, mientras que dicha asociación no se encontró con los antagonistas de los receptores H2 de la histamina (Anti H2). En general, los Anti H2 solo bloquean el 70% de la producción ácida gástrica, sin embargo, los IBP bloquean hasta el 98% de la producción. En los estudios que abarcaba el metaanálisis no se observó asociación con los Anti H2, aunque los resultados no eran concluyentes. La

asociación del modesto aumento del riesgo de fractura encontrada con los IBP se consideró débil y de poca magnitud, RR<2 y se trataba de estudios observacionales.

Recientemente se ha publicado un estudio de cohortes prospectivo en el *British Medical Journal*⁶, que tenía como objetivo examinar la asociación entre el uso crónico de IBP y el riesgo de fractura de cadera. El estudio concluye que el uso regular de IBP se asocia con un aumento del riesgo de fractura de cadera en pacientes postmenopáusicas, 2,02 casos/1000 pacientes año para usuarias de IBP en relación a 1,51 casos/1000 pacientes año en no usuarias. Este riesgo incrementa más aún si son fumadoras. El estudio sugiere la importancia de evaluar la necesidad del uso a largo plazo de los IBP, especialmente en mujeres fumadoras.

El informe mensual de la Agencia Española del Medicamento de marzo del 2012 ha publicado una nota informativa⁷ indicando la reciente evidencia encontrada acerca del uso de los IBP y el modesto aumento del riesgo de fractura y las actualizaciones que se harán en las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen IBP, teniendo en cuenta esta nueva información. La publicación de la nota ha coincidido con la nota informativa de abril de la agencia británica (MHRA) con respecto a los IBP y el riesgo de fractura⁸.

Por lo tanto, y teniendo en cuenta la información publicada en las diferentes agencias reguladoras, **se recuerda a los profesionales sanitarios:**

- Prescribir la mínima dosis eficaz de IBP.
- Reevaluar de manera periódica la necesidad de seguir el tratamiento con IBP en cada paciente.

Estas recomendaciones cobran mayor importancia en pacientes de edad avanzada o en pacientes con un elevado riesgo de fractura, en los que se recomienda asegurar la adecuada ingesta de calcio y vitamina D.

1. Inhibidores de la bomba de protones: ¿Se puede vivir sin ellos? *INFAC Volumen 18, 2010, N°3.*

2. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone* 2011; 48:768-76.

3. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systemic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1209-18.

4. FDA. Drug safety communication: possible increased risk of fractures of the hip, wrist

and spine with the use of proton pump inhibitors. 2010. www.fda.gov/Drugs/DrugsSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm

5. Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med*. 2011; 9: 257-267.

6. Hamed Khalili et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ* 2012; 344: e372

7. Nota informativa agemed <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/marzo/informe-medicamentos.htm>

8. MHRA <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON149775>

NOTIFICACION ON LINE DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A TRAVES DE LA INTRANET DE OSAKIDETZA

Está disponible la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos a través de la página web de Osakidetza (**intranet**). Para ello, en la web de Osakidetza y tras elegir idioma, seleccionar en el lateral izquierdo **Farmacovigilancia**, al picar encima aparece un link al

formulario de notificación. Al picar encima se despliega el formulario que se puede rellenar. Pinchando en **ENVIAR**, al final del formulario la notificación sale por e-mail a la Unidad de Farmacovigilancia.

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A UN MEDICAMENTO					
NOMBRE DEL PACIENTE					
SEXO	EDAD	FECHA DE NAC.	IDENTIFICACION	CÓDIGO SERVICIO	
MASCULINO <input type="checkbox"/> FEMENINO <input type="checkbox"/>					
MEDICAMENTO (s)					
NOMBRE COMERCIAL	DOSIS	VIA	FECHA DE INICIO	FECHA FINAL	INDICACION

Figura 1. formulario de notificación

Suscríbase al BOLETIN 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

OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO
Viceconsejería de Sanidad
Dirección de Farmacia

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García.

El artículo "Inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fracturas" ha sido elaborado por Itziar Palacios, residente de Farmacia Hospitalaria del Hospital de Galdakao-Usansolo
Comité Editorial: Paloma Acevedo, Iñigo Aizpuru, Susana Fernández, Jesús Fernández de Mendiola, Ramón Saracho, Carmelo Aguirre, Montserrat García.

Depósito Legal BI-2154-07

Sistema Español de Farmacovigilancia