

BOLETIN INFORMATIVO DE FARMACOVIGILANCIA

CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE NAVARRA

Caso clínico [02]

Notas informativas de seguridad [03]

Datos 2009 [08]

27



CASO CLÍNICO: RISEDRONATO Y CALCIFICACIONES ARTICULARES

Mujer de 61 años de edad sin antecedentes familiares de osteoporosis. Antecedentes personales:

- *Hallus valgus*.
- Artrosis cervical diagnosticada en junio de 2007 a raíz de dolor cervical, radiografía signos de osteoporosis espondilartrosis
- HTA desde 14 de octubre de 2008, controlada con medidas higiénico dietéticas.
- Colesterol ligeramente elevado sin diagnóstico de hiperlipemia.
- Había tenido dos episodios de lumbalgia de corta duración uno en 2001 y otro en 2005. No tomaba ningún tratamiento.

DESCRIPCIÓN DEL EPISODIO

En agosto de 2008 comienza con dolor lumbar izquierdo, sin irradiaciones y de características mecánicas. En la exploración, el signo de Lassegue es negativo, los reflejos y el resto de exploración lumbar es normal. Se le realiza una radiografía de columna lumbar donde se aprecian signos de espondiloartrosis lumbar, osteofitos, estrechamiento de canal en L5, ligera escoliosis, rectificación de lordosis lumbar, osteoporosis sin aplastamientos vertebrales y calcificaciones arteriales aórticas e iliacas.

Ante las intensas calcificaciones de arterias abdominales en septiembre de 2008 se comienza tratamiento con simvastatina 10 y ácido acetil salicílico 100 mg. El dolor no mejora con antiinflamatorios no esteroideos, relajantes y corticoides IM. En noviembre de 2008 se solicita interconsulta a reumatología quienes solicitan una densitometría que confirma el diagnóstico de osteoporosis.

Informe de la densitometría ósea (DEXA): T Score a nivel L1-L4: -3,4 desviaciones standard; T Score a nivel de cuello femoral: izdo: -1,9 DS, dcho.: -2,1 DS; T Score a nivel de cadera total: Izda -1,5 DS, dcha.: -2.0 DS.

Con este diagnóstico se indica tratamiento con risedronato semanal (Acrel semanal®), pidolato cálcico (Ibercal®) y omeprazol que comienza el 31 de diciembre.

El día 2 de enero acude a consulta por intenso dolor e inflamación en codo izquierdo, desde el día anterior. No te-

nia fiebre, ni refería ningún traumatismo. A la exploración se apreciaba intenso hinchazón de toda la articulación desde tercio inferior de húmero hasta tercio proximal de antebrazo. Se trata con antiinflamatorios no esteroideos, reposo y se suspende el risedronato y el calcio.

Realizamos radiografías de codo donde se aprecian calcificaciones articulares. En una semana cede la sintomatología quedando asintomática y recuperando totalmente la movilidad normal del codo.

El día 30 de enero vuelve a tomar de nuevo Acrel semanal® e Ibercal® y al día siguiente comienza de nuevo con la misma sintomatología en el mismo codo que cede en una semana al suspender el Acrel semanal®, aunque sigue con el Ibercal®.

Después de un año y medio sin tomar bisfosfonatos no ha vuelto reproducirse la sintomatología ni a tener más molestias.

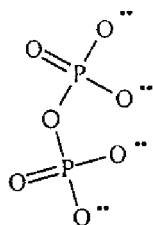
ANÁLISIS Y COMENTARIO

Se denomina condrocalcinosis o pseudogota a las manifestaciones clínicas y radiográficas que resultan de los depósitos intrarticulares de pirofosfato cálcico. Contrariamente a lo que ocurre en otras artropatías, los cristales de pirofosfato se localizan casi exclusivamente en el interior de las articulaciones, bursas y tendones¹. Éste suele ser un producto colateral de la síntesis de aminoácidos, proteínas y glucosaminoglicanos como resultado de la síntesis de proteínas en el hígado¹. La formación y depósito de cristales de pirofosfato inorgánico es un proceso todavía no aclarado desde el punto de vista fisiopatológico pero se puede dar por un aumento de su producción por factores metabólicos o disminución de su lisis. La prevalencia en personas de menos de 65 años es menos del 15%. La presencia de algún traumatismo en la articulación, causas genéticas, hemocromatosis, etc, pueden ser causas de condrocalcinosis. Otros factores precipitantes de la misma pueden ser hipertiroidismo, hipomagnesemia e hipofosfatasa².

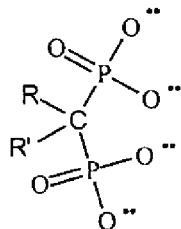
Todos los bisfosfonatos son estructuralmente similares a los pirofosfatos y existen evidencias in vitro de algunos efectos de los bisfosfonatos en el metabolismo del pirofosfato³. Los bisfosfonatos orales, al igual que los inyectables y a diferencia de los pirofosfatos no son hidrolizados por las enzimas digestivas, por lo que la toma de los mismos, teóricamente podría desencadenar estos precipitados o cristales en pacientes con una cierta predisposición. Generalmente las concentraciones de pirofosfato en el líquido sinovial de los pacientes con condrocalcinosis estaban por debajo del umbral de saturación por lo que parece ser que tienen que ser necesarios factores nucleantes presentes en la matriz del cartílago para desencadenar la precipitación¹.

Existen algunos casos recogidos en la literatura de condrocalcinosis por bisfosfonatos, concretamente 2 con etidronato^{4,5}, 2 con pamidronato^{6,7}, y uno con alendronato⁸. En los cinco se pudieron encontrar cristales de pirofosfato cálcico.

En nuestro caso la rápida aparición del cuadro tras la toma del medicamento y sobre todo la repetición del mismo tras la reexposición, hace bastante probable la causalidad en la reacción adversa con risedronato. Además presenta una forma y evolución en el tiempo muy similar a los otros 5 casos publicados.



PIROFOSFATO



BISFOFONATO

1. http://www.socreum.sld.cu/bvrmig_pag_imagen/condrocalcinosis.htm.
2. Becker MA. Pathogenesis and etiology of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. In: Up to date, Basow, DS (ED), Uptodate, Waltham, MA, 2010.
3. Caswell AM, Russell RG. Evidence that ecto-nucleosidetriphosphate pyrophosphatase serves in the generation of extracellular inorganic pyrophosphate in human bone and articular cartilage. *Biochim Biophys Acta* 1988;966:310-17.
4. Gallacher, SJ et al. Pseudogout associated with the use of cyclical etidronate therapy. *Scott Med J* 1991; 36(2):49.
5. Watanabe, H. et al. Pseudogout attack induced during etidronate disodium therapy. *Mod Rheumatology* 2006; 16(2):117-9.
6. Malnick SD et al. Acute pseudogout as a complication of pamidronate. *Ann Pharmacother* 1997; 31(4):499-500.
7. Wendling D et al. Acute Pseudogout after pamidronate infusion. *Clin Rheumatol* 2008; 27 (9):1205-6.
8. Young-Min SA, et al. Weekly alendronate-induced acute pseudogout. *Rheumatology (oxford)* 2005; 44(1): 131-2.

NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

RETIRADA DE SIBUTRAMINA (REDUCTIL®)

Tras la revisión de los resultados preliminares del estudio SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome trial) y los datos disponibles sobre la eficacia de sibutramina, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha concluido que, el beneficio esperado para sibutramina no supera los riesgos potenciales, recomendándose por tanto la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos que contienen sibutramina.

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2010/NI_2010-01_sibutramina_reductil.pdf

NATALIZUMAB (▲TYSABRI®) Y LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)

Natalizumab es un anticuerpo humanizado recombinante anti- 4-integrina indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia para la esclerosis múltiple remitente-recidivante en pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con interferón beta; o bien en pacientes con enfermedad grave de evolución muy rápida. Teniendo en cuenta las conclusiones de la revisión llevada a cabo, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Deben seguirse estrictamente las condiciones de uso de Tysabri® establecidas en la ficha técnica del medicamento.
- Debe vigilarse periódicamente la aparición de signos de LMP o de empeoramiento neurológico en los pacientes que reciben Tysabri®. En el caso de aparición de signos de LMP debe interrumpirse el tratamiento y vigilar estrechamente la posibilidad de aparición de IRIS (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria), en particular si se realiza intercambio plasmático o inmunoadsorción para eliminar el medicamento.

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2010/NI_2010-02_natalizumab_tysabri.pdf

BECAPLERMINA (REGRANEX®): CONTRAINDICACIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER, ACTUAL O PREVIO

Regranex® fue autorizado en 1999 mediante un procedimiento de registro centralizado europeo. Está indicado, junto con otras medidas para el tratamiento adecuado de la herida, para estimular la granulación y por ello la cicatrización en todo su grosor de las úlceras diabéticas neuropáticas crónicas de superficie menor o igual a 5 cm².

La Comisión Europea encargó la revisión del riesgo de cáncer en este tipo de pacientes. La conclusión de esta revisión ha sido que becaplermina mantiene un balance beneficio-riesgo favorable en sus indicaciones autorizadas, pero se ha recomendado que los pacientes con cualquier tipo de cáncer preexistente no utilicen el medicamento.

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2010/NI_2010-03_regranex.pdf

INTERACCIÓN DE CLOPIDOGREL CON LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES: ACTUALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN Y RECOMENDACIONES DE USO

En junio de 2009, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó a los profesionales sanitarios sobre la posible interacción entre clopidogrel y los inhibidores de la bomba de protones (ver nota informativa 2009/07¹).

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) en su reunión de marzo de 2010, concluyó lo siguiente:

- Los estudios realizados confirman que omeprazol puede reducir los niveles del metabolito activo de clopidogrel y reducir su efecto antiagregante, apoyando la existencia de una interacción entre clopidogrel y omeprazol o esomeprazol.
- No existen suficientes datos para hacer extensiva esta precaución al resto de los IBP.

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2010/NI_2010-04_clopidogrel.pdf

Este tema todavía no está cerrado y se encuentran en la actualidad varios estudios en marcha para poder sacar conclusiones definitivas.

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2009/NI_2009-07_clopidogrel.pdf

SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE DEXTROPROPOXIFENO (DEPRANCOL®)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios sobre la suspensión de comercialización de dextropropoxifeno, disponible en España con el nombre comercial de Deprancol®.

Sobre la base de la limitada eficacia, el importante riesgo de sobredosis mortal (especialmente sobredosis de tipo acci-

dental) y la falta de medidas que puedan garantizar la minimización o prevención de este riesgo, la Agencia Europea del Medicamento ha concluido que el balance beneficio/riesgo de los medicamentos a base de dextropropoxifeno resultaba desfavorable, recomendando la suspensión de comercialización de todos los medicamentos que contuvieran dicho principio activo.

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2010/NI_2010-07_deprancol.pdf

ROSIGLITAZONA (AVANDIA®, ▲AVAGLIM®, ▲AVANDAMET®): SUSPENSIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN

La re-evaluación de la relación beneficio-riesgo realizada en Europa, ha concluido que los potenciales riesgos de tipo cardiovascular de los medicamentos que contienen rosiglitazona superan sus posibles beneficios. En consecuencia se ha decidido suspender la comercialización de dichos medicamentos (Avandia®, Avaglim®, Avandamet®), que dejarán de estar disponibles en unos dos meses.

Los medicamentos que contienen rosiglitazona (sola o en combinación con metformina o glimepirida) dejarán de estar disponibles en las farmacias en unos dos meses (última semana de noviembre). La AEMPS informará de la fecha exacta a este respecto.

Durante este periodo, no se deberá comenzar ningún tratamiento con rosiglitazona y se procederá a revisar el tratamiento de los pacientes que están actualmente recibiendo medicamentos que contienen dicho principio activo (Avandia®, Avaglim®, Avandamet®).

Es muy importante que los pacientes no interrumpan el tratamiento con rosiglitazona sin el correspondiente asesoramiento médico.

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2010/NI_2010-12_rosiglitazona.pdf

MODAFINILO (MODIODAL®): EVALUACIÓN DE SU BALANCE BENEFICIO/RIESGO

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), del que forma parte la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha llevado a cabo una exhaustiva evaluación del balance beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen modafinilo. Dicha revisión ha sido motivada por la aparición de determinadas reacciones adversas (trastornos psiquiátricos y reacciones cutáneas y de hipersensibilidad) relacionadas con la administración de este principio activo, así como por el uso fuera de indicación y el potencial riesgo de abuso que comporta este medicamento.

La AEMPS considera necesario poner en conocimiento de los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Se prescribirá modafinilo exclusivamente para el tratamiento de la narcolepsia comprobada, con o sin cataple-

ja, tal y como se indica en la ficha técnica del medicamento.

- No se debe utilizar modafinilo en: niños, mujeres lactantes o embarazadas, pacientes con hipertensión arterial o arritmias cardíacas.
- Se suspenderá y no volverá a administrarse modafinilo si el paciente presenta reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves, o ideas suicidas.
- Se debe utilizar modafinilo con precaución en pacientes con antecedentes previos de psicosis, depresión o manía y en aquellos con historial de abuso de alcohol o drogas.
- Se debe realizar un electrocardiograma basal antes de comenzar a administrar modafinilo. Durante el tratamiento, deberá monitorizarse regularmente la presión arterial y la frecuencia cardíaca de los pacientes.

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2010/NI_2010-09_modafinilo.pdf

KETOPROFENO Y DEXKETOPROFENO DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA: FINALIZA EL PROCESO DE EVALUACIÓN DE SU RELACIÓN BENEFICIO/RIESGO

Sobre la base de los datos disponibles hasta el momento, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha concluido que el balance beneficio-riesgo de ketoprofeno de administración tópica continúa siendo favorable. Todos los medicamentos de administración tópica que contengan ketoprofeno pasarán a ser de prescripción.

La AEMPS, reitera las siguientes recomendaciones para profesionales sanitarios:

- Se deberá valorar detalladamente en el paciente los antecedentes de reacciones de fotosensibilidad a ketoprofeno o dexketoprofeno tópico o a otros productos (por ejemplo cosméticos) que pudieran hacer sospechar la susceptibilidad del paciente a este tipo de reacciones, evitando el uso de estos medicamentos en estos pacientes.
- No se deben superar los 7 días de tratamiento continuado con ketoprofeno o dexketoprofeno tópicos.
- Se debe recordar al paciente las medidas preventivas básicas para prevenir en lo posible las reacciones fotoalérgicas:
 - Evitar la exposición a la luz solar directa o a rayos ultravioleta durante el tratamiento y hasta dos semanas después de finalizado, aún en el caso de aplicarse protectores solares. La zona tratada debe estar cubierta con la ropa adecuada, incluso en días nublados.
 - Realizar un lavado de manos cuidadoso después de la aplicación del medicamento con objeto de evitar su extensión a otras áreas en contacto con las manos.
 - No utilizar ropas ajustadas o vendajes oclusivos en la zona de aplicación.
 - Interrumpir el tratamiento en el caso de aparición de cualquier erupción cutánea en la zona de aplicación.

Las mismas consideraciones son de aplicación para dexketoprofeno de administración tópica.

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2010/NI_2010-10_ketoprofeno.pdf

COLCHICINA: CASOS DE SOBREDOSIS GRAVES POR ERRORES DE MEDICACIÓN

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha tenido conocimiento recientemente de varios casos graves de sobredosis accidental por colchicina, en pacientes que recibían tratamiento para el ataque agudo de gota. Este hecho junto con la publicación de casos de sobredosis accidentales, e incluso intencionadas, motivan la necesidad de recordar a los profesionales sanitarios el riesgo de sobredosis por este medicamento y las medidas necesarias para prevenir estas situaciones, teniendo en cuenta su estrecho margen terapéutico y la posibilidad de interacciones con medicamentos que inhiben su vía metabólica.

Teniendo en cuenta la información disponible actualmente, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Antes de prescribir colchicina el médico debe descartar alteración de la función renal del paciente. Se necesitará un ajuste de la dosis en los casos de insuficiencia renal moderada (Clcr 30-50 ml/min). En caso de Clcr < 30ml/min está contraindicado su uso.
- El tratamiento del ataque agudo de gota, se inicia con la administración de 1 mg de colchicina. Si el alivio del dolor no se consigue, se puede administrar de nuevo 1 mg pasadas una o dos horas después de la primera toma. No se debe administrar más de 2 mg en 24 horas. Se puede continuar la administración hasta 4 días seguidos, pero sin superar la dosis total acumulada de 6 mg durante los 4 días.
- Se desaconseja el uso concomitante de colchicina junto con inhibidores de CYP3A4 o de la glicoproteína-P, ya que su uso simultáneo elevará los niveles plasmáticos de colchicina e incrementará su toxicidad: antibióticos macrólidos como claritromicina, telitromicina, eritromicina, josamicina; ketoconazol, itraconazol, fluconazol; indinavir, atazanavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir; diltiazem, verapamilo, zumo de pomelo y otros cítricos amargos. Tampoco debe utilizarse junto con ciclosporina. En casos necesarios se ajustará la dosis de colchicina.
- La colchicina es un medicamento de estrecho margen terapéutico y en sobredosis es muy tóxico, con gran variabilidad en cuanto a la dosis letal, entre 0,5 y 0,8 mg/kg de peso.
- Los síntomas de sobredosificación pueden tardar horas en manifestarse. Por ello, los pacientes que hayan recibido sobredosis requieren una inmediata evaluación médica. En su evolución se distinguen 3 fases: inicialmente se presentan síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal); en la segunda fase aparece fallo multiorgánico con hipotensión, shock cardiogénico, distrés respiratorio, insuficiencia renal, daño hepático, afectación del SNC, hipocalcemia y supresión medular, con elevada morbi-mortalidad; finalmente, en una tercera fase, y si se recuperan, presentan, leucocitosis de rebote, estomatitis y caída del cabello.
- Solo se debe utilizar bajo prescripción médica, explicando claramente al paciente la pauta posológica con el fin de evitar errores en la dosificación.

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2010/NI_2010-11_colchicina.pdf

OTRAS INFORMACIONES DE ACTUALIDAD SOBRE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

VACUNA DEL ROTAVIRUS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios acerca del hallazgo de fragmentos de ADN correspondiente a circovirus porcino en la vacuna oral, para la gastroenteritis por rotavirus, Rotarix® y Rotateq®. La AEMPS ha decidido no autorizar la liberación de nuevos lotes de vacuna Rotateq® y Rotarix® con este defecto de calidad al mercado español.

Las recomendaciones de la AEMPS a los profesionales sanitarios en España son las siguientes:

- Informar de que la vacuna frente a rotavirus no forma parte del calendario vacunal español acordado por la Comisión de Salud Pública.
- No iniciar la vacunación con la vacuna Rotateq® o Rotarix®.
- No es necesario completar el esquema de vacunación de tres dosis para niños que ya han recibido alguna dosis de vacuna Rotateq® o Rotarix®.
- En niños que ya han recibido Rotateq® o Rotarix® no es necesaria ninguna acción más dado que la eficacia de la vacunación no está en cuestión y no presenta ningún problema de seguridad. No hay ningún dato que sugiera que la vacunación con Rotateq® o Rotarix® haya podido producir daño alguno por lo que no es necesario un seguimiento especial.

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/calidad/docs/2010/NI_CIRCOVIRUS_29marzo10.pdf

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/calidad/docs/2010/NI_CIRCOVIRUS_rotateq_junio10.pdf

Desde comienzos de noviembre la AEMPS ha liberado lotes de la vacuna Rotateq®.

ROSUVASTATINA: RIESGO DE DIABETES

Según los resultados del estudio JUPITER¹, el uso de rosuvastatina se asocia con un riesgo de diabetes ligeramente incrementado en pacientes pre-diabéticos (con niveles de glucosa plasmática en ayunas entre 100,8 – 124,2 mg/dl).

A la vista de estos datos, se ha concluido que los pacientes

pre-diabéticos (glucemia en ayunas: 100,8 – 124,2 mg/dl) tratados con rosuvastatina están expuestos a un ligero incremento de riesgo de desarrollar DM. Los beneficios del tratamiento con rosuvastatina continúan siendo superiores a sus riesgos, manteniéndose el balance beneficio/riesgo favorable en sus indicaciones autorizadas. Esta información se incorporará en la ficha técnica de rosuvastatina.

1. Ridker PM et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2195-2207. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/359/21/2195>

FLUOXETINA Y AUMENTO DEL RIESGO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS CARDIOVASCULARES

El riesgo de malformaciones congénitas cardiovasculares asociado al uso de fluoxetina durante el primer trimestre de embarazo se ha estimado en aproximadamente un 2/100, frente a la tasa estimada en la población general de aproximadamente un 1/100.

Se ha considerado que este ligero incremento de riesgo debe valorarse frente al riesgo de no tratar la depresión en el embarazo, por lo que no se ha introducido una contraindicación. En consecuencia, la AEMPS actualizará con esta nueva información las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen fluoxetina.

1. Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnberg R, Avgil M, Di Gianantonio E, Clementi M, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C, Ornoy A. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 66: 695-705. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/120755975/PDFSTART>

ANTIDEPRESIVOS Y RIESGO DE FRACTURAS ÓSEAS

Las agencias europeas de medicamentos actualizarán las fichas técnicas de ISRS y antidepresivos tricíclicos con información sobre el aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que toman estos medicamentos, en base a los estudios epidemiológicos realizados en pacientes mayores de 50 años. Las limitaciones de los estudios disponibles no permiten establecer cual es el posible mecanismo.

La actualización de las fichas técnicas y prospectos se aplicarán a los siguientes principios activos:

1. Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, clomipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina;
2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina.

Pueden consultarse los medicamentos que contienen estos principios activos y sus fichas técnicas en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

ANTIDEPRESIVOS SEROTONINÉRGICOS: RIESGO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN NEONATOS

En términos cuantitativos, el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en neonatos tras la exposición a antidepresivos serotoninérgicos se consideró bajo (aproximadamente, 5 casos por cada 1.000 nacimientos).

Las agencias europeas de medicamentos han recomendado la actualización de la información de la ficha técnica de los antidepresivos serotoninérgicos. Aunque las evidencias disponibles se refieren a los ISRS, se concluyó la necesidad de la modificación de la ficha técnica de otros antidepresivos serotoninérgicos (duloxetina, mirtazapina, venlafaxina), debido a que poseen un mecanismo de acción similar.

La información dirigida a profesionales sanitarios y pacientes deberá incluir la precaución en el uso de antidepresivos serotoninérgicos durante el embarazo, especialmente en la fase final del mismo y la necesidad de avisar al médico inmediatamente en caso de aparición de los síntomas de la enfermedad.

1. Kallen B, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2008; 17: 801-806. [Abstract]
2. Andrade SE, McPhillips H, Loren D, et al. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2009; 18: 246-252. [Abstract]
3. Fornaro E, Pan J, Belik J. Prenatal exposure to fluoxetine induces fetal pulmonary hypertension in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1035-1040. [Abstract]
4. Chambers CD, Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *New Engl J Med* 2006; 354: 579-587. [Abstract]

ANTICONCEPTIVOS ORALES CON DROSPIRENONA Y ETINILESTRADIOL Y RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Nuevos estudios sitúan al riesgo de tromboembolismo venoso de YASMIN® y YIRA® en un punto intermedio entre el de los anticonceptivos de segunda y tercera generación. Yasmin® y Yira® contienen 30 mcg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona. También se encuentran disponibles en España anticonceptivos orales combinados con 20 mcg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona. Estos estudios han sido convenientemente evaluados, concluyéndose que esta información debe aparecer recogida en la ficha técnica de los medicamentos que contienen drospirenona y etinilestradiol.

1. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen A, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: a national follow-up study. *Br Med J*. 2009; 339: b2890. [Abstract]
2. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestagen type: results of the MEGA case-control study. *Br Med J*. 2009; 339: b2921. [Abstract]

OLMESARTAN Y RIESGO DE MUERTE CARDIOVASCULAR

La FDA ha emitido una alerta de seguridad sobre olmesartán (Ixia®, Olmetec® y Openvas®) tras evaluar los datos de dos ensayos aun no publicados que medían datos de morbimortalidad en pacientes diabéticos tipo 2. Sorprendentemente, los pacientes tratados con olmesartán tenían una mayor tasa de mortalidad por causas cardiovasculares que aquellos que tomaban placebo. La FDA va a revisar todos los datos primarios de estos dos estudios, ROADMAP y ORIENT, que son los primeros de este medicamento que miden morbimortalidad. La FDA también planea evaluar todos los ensayos clínicos con olmesartán.

La FDA en su nota a los profesionales expone que:

- La FDA todavía no ha concluido que olmesartán incremente el riesgo de mortalidad. La Agencia está revisando los aspectos de seguridad y actualizará los mismos públicamente cuando haya nueva información disponible.
- La FDA cree que el beneficio de olmesartán en pacientes con tensión arterial elevada continua siendo mayor que sus potenciales riesgos.
- En los ensayos ROADMAP y ORIENT hubo un incremento de mortalidad de origen cardiovascular en los pacientes que tomaban olmesartán.
- Otros ensayos clínicos que han evaluado olmesartán y otros ARA-II no han mostrado este aumento.

Se debe seguir estrictamente las indicaciones de la ficha técnica cuando se prescriba este medicamento.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm215222.htm>

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA (ARA-II) Y RIESGO DE CÁNCER

Recientemente la FDA ha emitido una alerta de seguridad como consecuencia de la publicación de un metanálisis de varios ensayos clínicos con ARA-II, en el que se observaba un pequeño incremento del riesgo de cáncer (RR=1,08 (1,01-1,15)).

La FDA no ha concluido que los ARA-II incrementen el riesgo de cáncer. Actualmente está revisando esta información y la actualizará en cuanto tenga nueva información disponible. A día de hoy la FDA sigue pensando que los beneficios de estos medicamentos como antihipertensivos siguen compensando sus posibles riesgos. No obstante la FDA ha creído oportuna hacer pública esta nota de alerta.

1. [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(10\)70106-6/fulltext#article_upsell](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(10)70106-6/fulltext#article_upsell)
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm219185.htm>
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/06/WC500094002.pdf

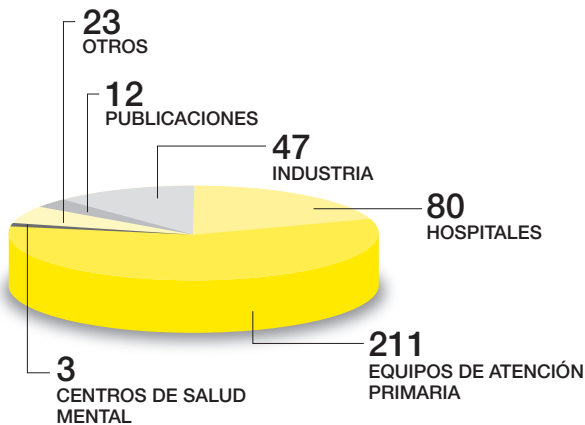
DATOS DE LAS NOTIFICACIONES DE REACCIONES ADVERSAS 2009

En el año 2009 se han recibido en el Centro de Farmacovigilancia 394 notificaciones de las que 376 han podido ser evaluadas y codificadas y 18 se han anulado por diversos motivos. En las notificaciones se describen 761 reacciones adversas.

Atendiendo al profesional que notifica, el 75,6% son médicos, el 11,7% son farmacéuticos y el 12,7% son otros profesionales sanitarios.

C.S. ALLO	2	C.S. LODOSA	11
C.S. ALSASUA	3	C.S. MENDILLORRI	10
C.S. AZPILAGAÑA	4	C.S. MUTILVA	8
C.S. BARAÑAIN	4	C.S. NOAIN	3
C.S. BERRIOZAR	4	C.S. OLITE	1
C.S. BUÑUEL	2	C.S. ORCOYEN	2
C.S. BURLADA	3	C.S. PERALTA	6
C.S. CARCASTILLO	1	C.S. PUENTE LA REINA	9
C.S. CASCANTE	3	C.S. ROCHAPEA	12
C.S. CHANTREA	8	C.S. SAN ADRIAN	2
C.S. CORELLA	1	C.S. SAN JORGE	4
C.S. ERMITAGAÑA	4	C.S. SAN JUAN	6
C.S. SALAZAR	9	C.S. SANGÜESA	1
C.S. ESTELLA	4	C.S. TAFALLA	11
C.S. HUARTE	15	C.S. TUDELA ESTE	2
C.S. II ENSANCHE	5	C.S. TUDELA (OESTE)	7
C.S. IRURZUN	17	C.S. ULTZAMA	5
C.S. ITURRAMA	2	C.S. VALTIERRA	15
C.S. LARRAGA	1	C.S. VILLAVA	3
C.S. LEIZA	1		

PROCEDENCIA

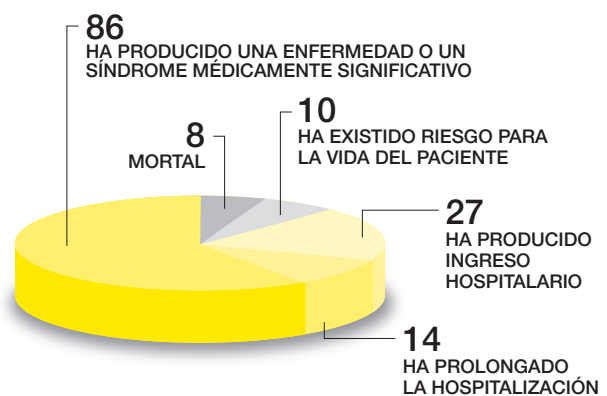


HOSPITAL PSICOGERIÁTRICO	3
CLÍNICA SAN JUAN DE DIOS	1
CLÍNICA UNIVERSITARIA	34
HOSPITAL DE NAVARRA	30
HOSPITAL VIRGEN DEL CAMINO	9
HOSPITAL GARCÍA ORCOYEN	1
HOSPITAL DE TUDELA	2

DISTRIBUCIÓN POR TRAMOS DE EDAD

	VARÓN	MUJER	DESCONOCIDO
0 - 10	7	2	1
11 - 20	3	6	
21 - 30	6	13	
31 - 40	12	19	
41 - 50	20	20	1
51 - 60	32	47	
61 - 70	32	38	
>71	40	58	
DESCONOCIDO	8	8	3
TOTAL	160	211	5

DISTRIBUCIÓN POR GRAVEDAD



DISTRIBUCIÓN POR SÍNTOMAS

Los síntomas mas frecuentes en las 761 reacciones adversas comunicadas fueron:

PRURITO	27
MAREO	27
CEFALEA	26
PIREXIA	20
ERITEMA	20
URTICARIA	19
NÁUSEAS	16
TOS	16
MALESTAR GENERAL	12
EDEMA PERIFÉRICO	11

MEDICAMENTOS IMPLICADOS

De los 508 medicamentos implicados los mas frecuentes fueron:

VACUNAS	27
CITOSTÁTICOS	25
ANALGÉSICOS	25
ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS	20
QUINOLONAS	17
ANTIDEPRESIVOS	13
INMUNOSUPRESORES	13
HIPOLIPEMIANTES	13
ANTIEPILÉPTICOS	9
ANTIPSICÓTICOS	8
ANTITROMBÓTICOS	8
FÁRMACOS ACTIVOS SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA	8
PREPARADOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ÓSEAS	8

PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN ESPÓNTANEA

¿QUIÉN DEBE NOTIFICAR?

Los médicos, farmacéuticos, odontólogos, estomatólogos, personal de enfermería y demás profesionales sanitarios deben notificar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas (Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, que regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, Art. 7).

¿QUÉ SE DEBE NOTIFICAR?

Se debe dar prioridad a la notificación de sospechas de reacciones adversas graves o inesperadas de cualquier medicamento y a todas las relacionadas con los medicamentos nuevos identificados por un triángulo amarillo (menos de cinco años desde su autorización).

Se considera reacción adversa grave aquella que:

- Ocasione la muerte.
- Ponga en peligro la vida del paciente.
- Precise ingreso hospitalario o prolongue la hospitalización.
- Produzca una discapacidad /incapacidad persistente o significativa.
- Ocasione anomalías o defectos congénitos.
- Constituya una enfermedad o síndrome médicamente significativo o importante.

Se considera reacción adversa inesperada cualquier reacción adversa no descrita en la ficha técnica del producto.

¿CÓMO Y DÓNDE SE DEBE NOTIFICAR?

Las sospechas de reacciones adversas se deben notificar al Centro de Farmacovigilancia de Navarra por cualquiera de los siguientes medios: tarjeta amarilla, correo electrónico o correo postal.

Centro de Farmacovigilancia de Navarra. Departamento de Salud

C/ Amaya, 2A - 3ª planta. 31001 Pamplona

Teléfono: 848425529

Fax: 848421444

Correo: farmacovigilancia.hnavarra@cfnavarra.es

Tarjeta amarilla electrónica: www.cfnavarra.es/bif

No dude en ponerse en contacto con nosotros si tiene alguna duda, alguna sugerencia o desea recibir más información.



CONSEJO DE REDACCIÓN

Isabel Ansa Erice
Federico Bolado Concejo
Natividad del Val del Amo
M^a Carmen Gainza Artázcoz
Ana M^a Gorosquieta Sánchez
Francisco Javier Gost Garde
Antonio López Andrés
M^a Camino Nagore Indurain
M^a Pilar Ollaquindia García

Ana Ortega Eslava
M^a Teresa Sarobe Carricas
Ana Isabel Tabar Purroy
Juan Carlos Tres Belzunegui
José Javier Velasco del Castillo
Ana Viñuales Loriente
Ramón Villanueva Moreno
Juan Ignacio Yangüas Bayona

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Departamento de Salud
C/ Amaya 2A - 3^a planta
T 848425529
F 848421444

SITIO WEB

<http://www.cfnavarra.es/bif/DEFAULT.HTML>