



Boletín de

Farmacovigilancia

de la Comunitat Valenciana

nº 81

Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios



Resultados del programa de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Año 2012.

Análisis de las sospechas de reacciones notificadas a las vacunas frente a la difteria-tétanos-tosferina de alta y baja carga en la Comunitat Valenciana.

Ranelato de estroncio y riesgo cardiovascular.

Notas de seguridad

Edita: Generalitat . Conselleria de Sanitat
© de la presente edición: Generalitat, 2011

ISSN: 1989-581X

Título abreviado: Bol. farmacovigil. Comunitat Valencia.

Diseño y Maquetación: Ografic

Depósito Legal:

Imprime :

Consultas: <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/homedgf.html>

Comentarios y sugerencias: terapeuticafarm-owner@runas.cap.gva.es

Suscripciones: <http://runas.cap.gva.es/mailman/listinfo/terapeuticafarm>

Elabora:

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Con la supervisión del Comité de Redacción del Boletín de Farmacovigilancia, constituido por:

Clérigues Belloch, José E. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Company Lladró, M^a Jesús. Centro Salud Torrent II

D'Ocón Navaza, Pilar. Facultad de Farmacia Universidad de Valencia

Franco Donat, Mercedes. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Gomar Fayos, Pepa. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

González Gregori, Rebeca. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Grau Rubio, M^a Antonia. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Horga de la Parte, José Fco. Hospital General Universitario Alicante

López Briz, Eduardo. Hospital Universitari i Politècnic La Fe Valencia

Muelas Tirado, Julio. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Palop Larrea, Vicente. Hospital La Ribera. Alzira

Rubio Gomis, Elena. Consorcio Hospital General Universitario Valencia

San Martín Ciges, M^a Dolores. Servicio Farmacéutico Area de Salud-Dp. de Requena

Sanz Roda, Ana. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Trillo Mata, José L. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Usó Talamantes, Ruth. D.G. Farmacia y Productos Sanitarios

Resultados del programa de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Año 2012.

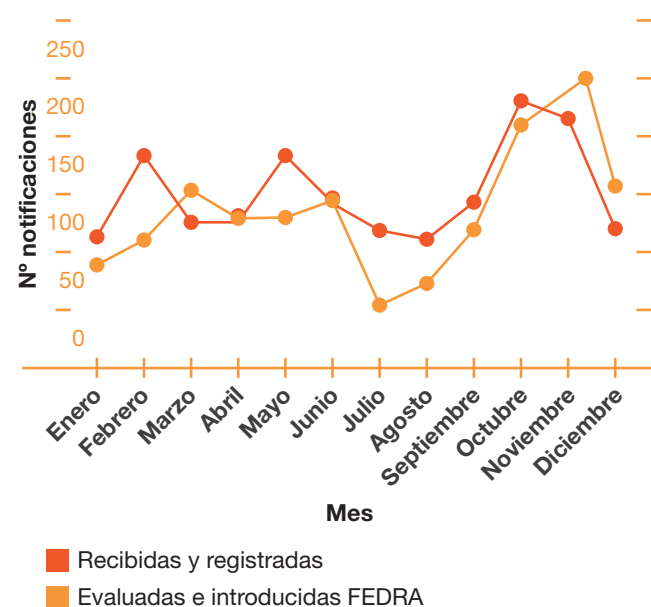
Notificaciones recibidas.

En el año 2012 se han recibido 1629 notificaciones, de las cuales 1231 son casos individuales de sospecha de reacción adversa a medicamentos (SRAM) no comunicados previamente, 241 corresponden a seguimientos de casos iniciales ya notificados y 157 son notificaciones que se han anulado por diversos motivos, siendo las notificaciones duplicadas la primera causa de anulación.

En total se han evaluado y cargado en FEDRA 1231 casos individuales de SRAM.

La Figura 1 muestra la evolución mensual de los casos recibidos nuevos y cargados en la base de datos FEDRA.

Figura 1. Evolución mensual notificaciones



Tipo de notificación.

La evolución anual de las notificaciones recibidas según el tipo se desglosa en la tabla 1. En 2012, la notificación espontánea ha supuesto el 94,1% con 1158 notificaciones mientras que la notificación derivada de estudios supone el 5,9%, con 73 notificaciones.

Tabla 1. Evolución anual de notificaciones recibidas según tipo

Año	Total	Espontáneas	Estudio
2006	520	512	8
2007	594	568	26
2008	856	832	24
2009	1.305	1.262	43
2010	879	851	28
2011	1.629	936	693
2012	1.231	1.158	73

Notificación espontánea.

Se han recibido 1158 notificaciones espontáneas, lo que supone un incremento del 23,8% respecto al año 2011 (con 936 notificaciones espontáneas). La notificación directa por profesional sanitario (programa de tarjeta amarilla) ha representado el 67,7% del total de notificaciones espontáneas recibidas (tabla 2).

Tabla 2. Formato de notificación.

Formato de notificación	n	%
Profesional sanitario	784	67,7
Industria Farmacéutica	373	32,1
Revisión bibliográfica	1	0,1
TOTAL	1.158	100

Notificaciones procedentes de profesionales sanitarios. Tarjetas amarillas:

Se han evaluado y cargado en FEDRA 784 tarjetas amarillas (TA) notificadas directamente por los profesionales sanitarios. Se ha producido un aumento de la notificación por TA respecto el año anterior (58 TA más).

Las vías de notificación se detallan en la tabla 3.

Tabla 3. Vías de notificación de Tarjeta amarilla (notificación espontánea)

Vías de notificación TA	n	%
Correo ordinario	140	17,9
Sistema de información vacunal (SIV)	177	22,6
Sistema de información ambulatoria (SIA)	202	25,8
WEB (http://www.san.gva.es/)	259	33,0
Orion	6	0,8
TOTAL	784	100

En 2012 la notificación telemática ha supuesto el 82,2% de la notificación espontánea (TA), de manera que la notificación de la TA en formato papel, remitida a través del correo ordinario ha sido la vía menos utilizada por los profesionales sanitarios.

Cabe destacar que se ha producido un aumento de la notificación vía web (a través de <http://www.san.gva.es/>) pasando de 184 TA notificadas en 2011 a 259 en 2012.

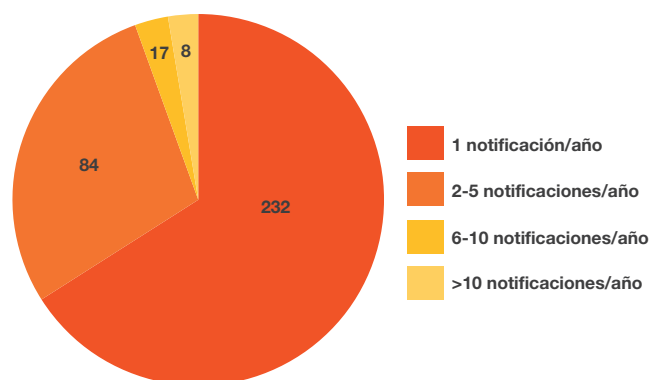
Notificadores.

En el año 2012 han colaborado en el programa de notificación espontánea 341 profesionales sanitarios, de los cuales, 148 han participado por primera vez. La tabla 4 muestra la distribución de las TA recibidas en función de la profesión del notificador. La Figura 3 muestra la distribución de los notificadores según el número de TA que han remitido.

Tabla 4. Profesión del notificador

Profesional sanitario	n	%
Médico	473	58,7
Farmacéutico	198	24,6
Otro profesional sanitario	135	16,7
Total notificaciones	806	100

Figura 2. Frecuencia de notificación profesionales sanitarios



Origen de las notificaciones.

Las notificaciones del programa se clasifican según su origen en hospitalario o extrahospitalario (tabla 5). El origen extrahospitalario incluye las notificaciones realizadas por profesionales sanitarios desde los centros de atención primaria y oficinas de farmacia. También se incluyen aquellas recibidas desde los centros socio-sanitarios y consultas privadas.

El origen intrahospitalario integra las notificaciones realizadas por profesionales sanitarios desde los cen-

tros hospitalarios. Hay una mayor notificación desde el ámbito extrahospitalario frente de la notificación procedente de hospitales.

Tabla 5. Origen TA

Procedencia de la TA	n	%
Extrahospitalaria	455	58,0
Intrahospitalaria	328	41,8
Desconocida	1	0,2
Total	784	100

Desde los centros de atención primaria se han recibido un total de 402 notificaciones. La tabla 6 muestra su distribución por departamentos de salud. Además de estas notificaciones, desde las consultas privadas extrahospitalarias se han remitido 3 TA.

Tabla 6. Notificación espontánea de Atención Primaria según Departamento

Atención Primaria según Departamento	Nº TA 2011	Nº TA 2012	DIF.
Dep. de Vinaròs	3	10	+7
Dep. de Castelló	18	24	+6
Dep. de la Plana	13	8	-5
Dep. de Sagunto	45	37	-8
Dep. de València-Clinic-Malvarrosa	14	13	-1
Dep. de Val.-Arnao de Vilanova-Lliria	65	74	+9
Dep. de València-La Fe	14	12	-2
Dep. de Requena	13	19	+6
Dep. de Manises	15	16	+1
Dep. de València-Hospital General	27	22	-5
Dep. de València Doctor Peset	47	26	-21
Dep. de la Ribera	18	12	-6
Dep. de Gandia	9	6	-3
Dep. de Dénia	20	17	-3
Dep. de Xàtiva-Ontinyent	11	10	-1
Dep. d'Alcoi	2	2	0
Dep. de la Marina Baixa	24	15	-9
Dep. de Sant Joan d'Alacant	23	12	-11
Dep. de Elda	16	16	0
Dep. de Alacant-Hospital General	15	14	-1
Dep. de Eix-Hospital General	20	11	-9
Dep. de Eix-Crevillent	-	2	+2
Dep. d'Orihuela	5	18	+13
Dep. de Torrevieja	4	6	+2
Total	441	402	-39

El número de TA notificadas desde las oficinas de farmacia, se muestra en la tabla 7 distribuidas por provincias.

Tabla 7. Notificaciones recibidas desde oficinas de farmacia

Provincia	Nº TA 2011	Nº TA 2012	DIF.
Castellón	3	7	+4
Valencia	14	12	-2
Alicante	22	31	+9
Total	39	50	+11

En la tabla 8 se muestra la distribución de las 315 TA remitidas desde los hospitales públicos cuyo incremento respecto al año anterior ha sido de 102 TA (47,98% más respecto al año anterior). Además desde los hospitales privados se han remitido 13 TA.

Tabla 8. Notificaciones remitidas desde Centros Hosp. Públicos

Centros Hospitalarios Públicos	Nº TA 2011	Nº TA 2012	DIF.
H. Comarcal de Vinaròs	0	1	+1
H. Cons. Provincial de Castellón	0	2	+2
H. General de Castellón	2	0	-2
H. La Magdalena	0	0	0
H. La Plana	2	2	0
H. Sagunto	3	7	+4
H. Clínico Universitario de Valencia	3	1	-2
H. La Malvarrosa	0	1	+1
H. Arnau de Vilanova	2	10	+8
H. Doctor Moliner	1	1	0
H. psiquiátrico de Bétera	0	0	0
H. Universitari y politécnico La Fe	31	48	+17
H. La Fe Campanar	-	0	0
H. Requena	0	0	0
H. Consorcio General Universitario	11	12	+1
H. Pare Jofré de Valencia	0	0	0
H. Doctor Peset	6	7	+1
H. La Ribera de Alzira	3	9	+6
H. Francesc de Borja de Gandia	0	2	+2
H. La Pedrera	0	0	0
H. Marina Alta de Dénia	4	15	+11
H. General d'Ontinyent	0	0	0
H. Lluís Alcanyis de Xàtiva	9	7	+2
H. Virgen de los Lirios de Alcoi	3	13	+10
H. Marina Baixa de La Vila Joiosa	4	10	+6
H. Clínico San Juan de Alicante	9	6	-3
H. General de Elda	1	10	+9
H. General de Alicante	51	60	+9
H. San Vicent del Raspeig	0	0	0
H. General Universitario de Elche	54	73	+19
H. Vinalopó	9	7	-2
H. Vega Baja de Orihuela	0	6	+6
H. Torrevieja	4	2	-2
H. L'Horta de Manises	1	3	+2
H. Antiguo Hospital Militar	0	0	0
Total	213	315	+102

Notificaciones espontáneas procedentes de industria.

Se han recibido 373 notificaciones (226 en 2011) procedentes de la industria farmacéutica y 241 comunicaciones (146 en 2011) de información adicional (seguimientos) de las mismas. El 29,5% (110) de estas notificaciones procedían de hospitales, el 1,07% (4) del medio extrahospitalario y el 69,1% (259) de origen desconocido.

Estudios.

Se han recibido 73 notificaciones de SRAM (693 en 2011) procedentes de estudios. 19 (26,0%) notificaciones procedían de profesionales sanitarios de centros hospitalarios y 54 (74,0%) procedentes de los laboratorios

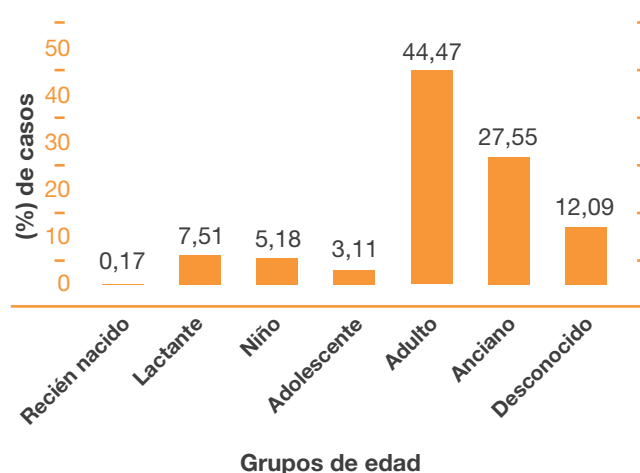
Datos de las notificaciones espontáneas recibidas.

Datos pacientes.

De los pacientes afectados por las reacciones adversas comunicadas, el 60,7% fueron del sexo femenino y el 36,5% del sexo masculino. En un 2,8 % el sexo fue desconocido

En la figura 3 se presenta la distribución por grupos de edad. El grupo de adultos (18-65 años) es el que presenta con mayor frecuencia reacciones adversas seguido de los ancianos. (Adultos 515; ancianos 319).

Figura 3. Distribución por edad



Datos de reacciones.

En la tabla 9 se presentan los datos globales de gravedad de las notificaciones recibidas. En el caso de las notificaciones recibidas a través de TA el porcentaje de graves es de 22,9% (23% en 2011). Las notificaciones realizadas por la industria farmacéutica son todas gra-

ves. En global hay un aumento del 44,5% de notificaciones graves (167 más) respecto al año anterior. En la figura 4 se presenta el desenlace global de las mismas.

En las notificaciones evaluadas se han codificado un total de 1990 medicamentos sospechosos. En la tabla 10 se clasifican en función de su nivel anatómico dentro del sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC). Los medicamentos más frecuentemente implicados en las sospechas de RAMs han sido los antiinfecciosos de uso sistémico (J) (35,0%), los agentes antineoplásicos y moduladores (grupo L) (20,1%), los medicamentos para el sistema nervioso (grupo N) (13,4%), y los medicamentos para el sistema digestivo y metabolismo (grupo A) (6,4%).

El grupo de medicamentos más frecuentemente implicados en las reacciones adversas notificadas corresponde al grupo de las vacunas (J07) con 559 casos, seguido de los agentes antineoplásicos (L01) con 234 casos, los analgésicos (N02) con 123, los agentes inmunosupresores (L04A) con 121 y los antibacterianos para uso sistémico (J01) con 67 notificaciones

En total se han notificado 2882 reacciones adversas procedentes de las 1158 notificaciones espontáneas recibidas. La clasificación de las mismas según los órganos y sistemas afectados se muestra en la tabla 11. Los trastornos generales y en el lugar de la administración son los que con mayor frecuencia aparecen relacionados con las RA a vacunas, seguidos de trastornos de la piel y tejido subcutáneo.

Tabla 9. Gravedad de las notificaciones

Gravedad	Nº notif. 2011	Nº notif. 2012	%
Graves	375	542	46,8
No graves	561	616	53,2
Total	936	1.158	100

Figura 4. Desenlace global

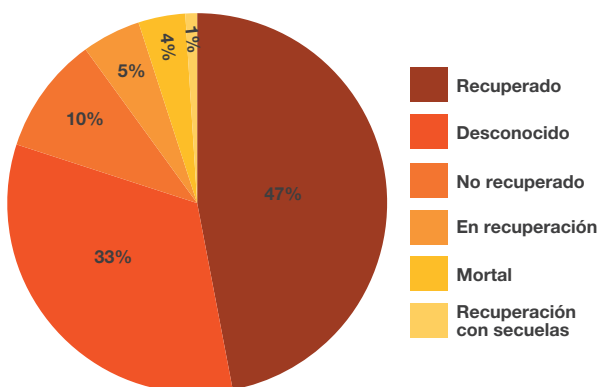


Tabla 10. Clasificación de los principios activos notificados en función de su nivel anatómico del Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC)

Nivel anatómico	n	%
Sistema digestivo y metabolismo (A)	127	6,4
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)	69	3,5
Sistema cardiovascular (C)	101	5,1
Medicamentos dermatológicos (D)	14	0,7
Aparato genitourinario y hormonas sexuales (G)	34	1,7
Prep. horm. sistém., excl. Hormonas sexuales (H)	75	3,8
Antiinfecciosos en general para uso sistémico (J)	697	35,0
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (L)	399	20,1
Sistema musculoesquelético (M)	97	4,9
Sistema nervioso (N)	267	13,4
Prod. antiparasitarios, insecticidas y repelentes (P)	2	0,1
Sistema respiratorio (R)	40	2,0
Órganos de los sentidos (S)	23	1,2
Varios (V)	45	2,3
Total	1.990	100

Tabla 11. Reacciones adversas notificadas según la clasificación Meddra Órgano-Sistema afectado (SOC)

Órgano/Sistema	n	%
Trastornos gales. y alterac. en el lugar de admin.	440	15,3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	276	9,6
Trastornos gastrointestinales	248	8,6
Trastornos vasculares	242	8,4
Trastornos del sistema nervioso	240	8,3
Les. traum., intoxic. y complic. de proced. terap.	182	6,3
Trastornos cardiacos	166	5,8
Trastornos musculoesquel. y del tejido conjuntivo	153	5,3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	129	4,5
Trastornos psiquiátricos	126	4,4
Trastornos del sistema inmunológico	115	4,0
Infecciones e infestaciones	103	3,6
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	72	2,5
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	89	3,1
Exploraciones complementarias	58	2,0
Neoplasias ben., ma. y no espec. (incl.quistes y pólipos)	44	1,5
Trastornos renales y urinarios	44	1,5
Trastornos oculares	33	1,1
Trastornos hepatobiliares	32	1,1
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	31	1,1
Procedimientos médicos y quirúrgicos	18	0,6
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	14	0,5
Trastornos endocrinos	14	0,5
Trastornos del oído y del laberinto	10	0,3
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	3	0,1
Total	2.882	100

Análisis de las sospechas de reacciones notificadas a las vacunas frente a la difteria-tétanos-tosferina de alta y baja carga en la Comunitat Valenciana

Gomar Fayos J.¹, González-Gregori R.¹, Alguacil Ramos AM², Pastor Villalba E².

¹ Centro de Farmacovigilancia de la Comunitat Valenciana. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat de la Comunitat Valenciana.

² Servicio de Promoción de la Salud. Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat de la Comunitat Valenciana.

Recibido 14 de diciembre de 2012. Aceptado el 30 de enero de 2013.

El autor declara la no existencia de conflicto de intereses.

Hasta el año 2010 la vacunación frente difteria-tétanos-tosferina en el territorio español según el calendario entonces vigente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, consistía en tres dosis de vacuna de alta carga de componente diftérico y pertúsico (DTPa) a los 2, 4, 6 meses, un refuerzo (cuarta dosis) a los 15-18 meses y una dosis adicional (quinta dosis) a los 4-6 años.

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, recomendó en el año 2010 la sustitución de la quinta dosis de vacuna DTPa por la vacuna con el componente diftérico y pertúsico de baja carga, dTpa¹. Siguiendo estas indicaciones, en la Comunitat Valenciana, se dio la instrucción por parte de la Dirección General de Investigación y Salud Pública para la sustitución en el calendario de vacunación infantil de la quinta dosis de la DTPa por la dTpa.

La reacción adversa (RA) más frecuentemente asociada a las dosis de recuerdo de la vacuna DTPa es la inflamación de la extremidad donde se inyecta la vacuna que en ocasiones afecta incluso a la articulación adyacente. Los trastornos gastrointestinales, somnolencia, fatiga, pérdida de apetito, pirexia e irritabilidad, son también reacciones frecuentes asociadas a la vacunación con la vacuna difteria-tétanos-tosferina^{2,3}.

La sustitución de la quinta dosis de una vacuna DTPa por una vacuna dTpa, como mínimo mantendría la inmunogenicidad frente difteria, tétanos y tosferina y además reduciría la reactogenicidad asociada a la administración de la quinta dosis de la vacuna DTPa^{1,4}.

En este artículo se analizan las sospechas de reacciones adversas (SRA) asociadas a administración de la quinta dosis de las vacunas DTPa y dTpa en la Comunitat Valenciana durante el periodo comprendido entre 01/04/2009 y 31/03/2012 al efecto de comparar la tasa de notificación de SRA para cada una de las vacunas, así como, el perfil de las SRAs notificadas.

En el Sistema de Información Vacunal (SIV) de la Comunitat Valenciana se han registrado 78928 actos vacunales para la vacuna DTPa y 68269 para la vacuna dTpa correspondientes a la quinta dosis del calendario vacunal en el periodo de estudio (Tabla 1).

Tabla 1. Actos vacunales declarados en el Sistema de Información Vacunal durante el periodo de estudio (01/04/2009 y 31/03/2012)

Periodo de estudio	DTPa*	dTpa†
1/04/2009- 31/03/2010	51.614	-
01/04/2010- 31/03/2011	27.314	24.213
01/04/2011- 31/03/2012	-	44.056
TOTAL	78.928	68.269

* Vacuna de alta carga de componente diftérico y pertúsico.
† Vacuna de baja carga de componente diftérico y pertúsico.

En este mismo periodo se han notificado al Centro Autonómico de Farmacovigilancia de la Comunitat Valenciana 122 casos individuales de SRA a la vacuna DTPa y 23 a la vacuna dTpa.

La tasa de notificación (Nº de casos notificados / actos vacunales declarados en SIV *10.000) para las vacunas DTPa y dTpa ha sido de 15,5 y 3,4 respectivamente.

El 5,8% de las notificaciones de DTPa se han evaluado como graves frente al 6,5% en el caso de dTpa.

En las 145 notificaciones se han comunicado 281 SRAs asociadas a la administración de DTPa y 52 SRAs asociadas a la administración de dTpa.

El perfil de las SRAs en función de la clasificación órgano-sistema para cada una de las vacunas se describe en la tabla 2.

Tabla 2. Distribución de las sospechas de reacciones adversas según la clasificación Órgano-sistema (MedDRA)

Órgano/Sistema	DTPa* nº (%)	dTpa† nº (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección	249 (88,6)	43 (82,7)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	17 (6,1)	2 (3,9)
Infecciones e infestaciones	8 (2,9)	2 (3,9)
Trastornos vasculares	2 (0,7)	-
Trastornos oculares	1 (0,4)	-
Trastornos psiquiátricos	1 (0,4)	-
Trastornos del sistema nervioso	1 (0,4)	2 (3,9)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1 (0,4)	2 (3,9)
Trastornos gastrointestinales	1 (0,4)	1 (1,9)
Total	281 (100)	52 (100)

* Vacuna de alta carga de componente diftérico y pertúsico.

† Vacuna de baja carga de componente diftérico y pertúsico.

El 88,6% (249) de las SRAs asociadas a la administración de DTPa corresponde a trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección, siendo el 80% (200) de las mismas debidas a esta última causa.

Respecto a las SRAs asociadas a la administración de dTpa el 82,7% (43) también corresponde a trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección siendo el 90,7% (39) trastornos en el lugar de la inyección.

Entre las SRA mas frecuentemente notificadas se incluyen el eritema, hinchazón, induración, inflamación, dolor, calor y edema en el lugar de la inyección. Destacan 10 casos de celulitis (incluyéndose dentro de los trastornos infecciones e infestaciones) y un absceso en el lugar de la administración (trastornos piel y tejido subcutáneo).

La sustitución en el calendario vacunal de la quinta dosis de vacuna DTPa por la vacuna con el componente diftérico y pertúsico de baja carga (dTpa) si bien no ha modificado el porcentaje de gravedad de las SRAs notificadas, sí se ha observado una reducción superior al 82% en el número de notificaciones de realizadas, determinada especialmente por la reducción en el número de SRAs observadas en el lugar de la inyección.

Bibliografía

1. Ponencia de Programa y Registro de vacunaciones 4 de febrero del 2010. Propuesta de recomendación para la sustitución de la vacuna DTPa, como quinta dosis por una vacuna dTpa en el calendario de vacunación infantil recomendado por el CISNS. Documento interno de 16 de febrero del 2010 [consultado 15 Febrero 2012]. Disponible en: http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SaludConsumo/Profesionales/13_SaludPublica/20_Programas_Salud/Propuesta_recomendacion_sustitucion_vacuna_DTPa.pdf
2. Ficha técnica de Boostrix®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63684&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
3. Ficha técnica de Infanrix®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61871&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
4. Quinn P, Gold M, Royle J, et. al. Recurrence of extensive injection site reactions following DTPa or dTpa vaccine in children 4-6 years old. *Vaccine*. 29(2011);4230-7.

Ranelato de estroncio y riesgo de infarto de miocardio

Horga de la Parte JF.
Unidad de Farmacología, Hospital General Universitario de Alicante.

Recibido y aceptado el 22 de abril de 2013.

El autor declara la no existencia de conflicto de intereses.

El ranelato de estroncio, está comercializado en España por Servier como 'Protelos' y por Rovi como 'Osseor', y autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres tras la menopausia a fin de reducir la aparición de fracturas vertebrales y de cadera así como en la osteoporosis en hombres adultos con riesgo elevado de fractura¹. Su perfil de seguridad a largo plazo se ha evaluado en tratamientos de hasta 60 meses de duración¹; no obstante, continúan generándose nuevos datos sobre la seguridad de este medicamento, que van dando lugar a alertas y cambios en la ficha técnica del producto^{2,3}.

La última Nota Informativa de Seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS; 16/4/2013)³, comunica que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) ha evaluado los datos conjuntos de ensayos clínicos comparativos de estroncio frente a placebo (aproximadamente 7.500 pacientes), y concluye que estos datos muestran de forma global un incremento de riesgo de infarto de miocardio en pacientes tratados con ranelato de estroncio respecto a placebo, sin que se observe un aumento de mortalidad. El PRAC recomienda⁴:

- Limitar las indicaciones al tratamiento de la osteoporosis severa en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas y de la osteoporosis severa en hombres con alto riesgo de fractura.
- No utilizar ranelato de estroncio en pacientes con:
 - antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
 - hipertensión arterial no controlada.

Esta recomendación del PRAC debe ser confirmada en las próximas semanas por el Comité de Medicamentos de uso humano. Mientras tanto, la AEMPS indica que³

- a. deben tenerse en cuenta las recomendaciones del PRAC, y
- b. que no se utilice este medicamento en pacientes con alto riesgo de cardiopatía isquémica.

Riesgo cardiovascular de ranelato de estroncio

En una nota informativa previa del pasado año², la AEMPS señalaba que había introducido dos nuevas contraindicaciones en el uso de ranelato de estroncio, posteriores a la autorización de comercialización del producto:

- pacientes con tromboembolismo venoso actual o previo (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar), y pacientes inmovilizados de forma temporal o permanente.

Esta decisión se basó en informes que indicaban que, tras la revisión de ensayos clínicos publicados, ranelato de estroncio aumentaba en un 40-50% el riesgo relativo de tromboembolismo venoso, y en un 70% el riesgo de embolismo pulmonar^{1,5}, aunque no se comprenda aún en profundidad la causa de este incremento de riesgo⁵.

Las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a ranelato de estroncio siguen siendo relevantes. En un reciente estudio solicitado por la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria (AFSSAPS), se comunica que de las 884 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a este fármaco registradas, 199 fueron graves, y, de éstas últimas, el 52% se refirieron al sistema cardiovascular, y fundamentalmente se trataba de accidentes tromboembólicos⁶. En otro reciente estudio observacional realizado en 7 países europeos, entre ellos España, indica que de 12.046 mujeres tratadas con ranelato de estroncio y en seguimiento retrospectivo durante 3 años, el 2% presentó un trastorno cardíaco y el 1% un trastorno vascular (trombosis venosa profunda el 0,3%)⁷.

A diferencia de los datos indicados al principio, provenientes de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, en estos estudios observacionales que no son controlados, y que se prescriben bajo el peso de valoraciones y recomendaciones de seguridad como las indicadas antes, no se puede calcular el riesgo real de toxicidad cardiovascular del fármaco. No obstante, estos estudios sí pueden indicar directa o indirectamente la incidencia del problema en condiciones de uso habitual y autorizado, y refuerzan la importancia de las contraindicaciones establecidas por las agencias reguladoras. También puede observarse que la comunicación de casos de infarto agudo de miocardio no ha sido hasta ahora relevante o destacada, aunque, como es habitual en estos casos, una vez señalado el problema pueden empezar a aumentar las notificaciones espontáneas, o realizarse búsquedas específicas de esta patología.

Bibliografía

1. Protelos®/Osseor®. Ficha técnica del producto. <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. Nota informativa. Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): Riesgo de tromboembolismo venoso y reacciones dermatológicas graves. MUH (FV), 04/2012. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_04-2012.pdf
3. Nota informativa. Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): Riesgo de infarto agudo de miocardio. MUH (FV), 11/2013. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_11-2013-ranelato-estroncio.pdf
4. European Medicines Agency. PRAC recommends restriction in the use of Protelos/Osseor. EMA/220628/2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/human/000560/WC500142021.pdf
5. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Ranelato de estroncio para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
6. Jonville-Bera AP, Autret-Leca E. Adverse drug reactions of strontium ranelate (Protelos®) in France. *Presse Med.* (2011) Oct;40:e453-62. doi: 10.1016/j.lpm.2011.07.010. Epub 2011 Aug 31.
7. Audran M, Jakob FJ, Palacios S, Brandi ML, Bröll H, Hamdy NA, McCloskey EV. A large prospective European cohort study of patients treated with strontium ranelate and followed up over 3 years. *Rheumatol Int.* (2013) Mar 2. [Epub ahead of print]

Notas de seguridad

Inicio de la revisión de la seguridad de los anticonceptivos orales combinados de tercera y cuarta generación

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa del inicio de la revisión de los anticonceptivos orales de tercera y cuarta generación por parte del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas.

Esta revisión se lleva a cabo a iniciativa de las autoridades francesas, tiene como objetivo evaluar si la información actualmente proporcionada en las fichas técnicas y los prospectos es suficiente para que los profesionales sanitarios y las usuarias puedan tomar la mejor decisión sobre su tratamiento.

Los anticonceptivos orales combinados de tercera y cuarta generación son aquellos que contienen como progestágeno los siguientes principios activos: desogestrel, gestodeno, norgestimato, drospirenona o nometgestrol.

La seguridad de los anticonceptivos orales ha sido revisada de forma continua por las Agencias de medicamentos de los países de la Unión Europea. Que el uso de los anticonceptivos orales conlleva un riesgo muy poco frecuente de tromboembolismo venoso es un hecho ampliamente conocido. En términos absolutos este riesgo oscila entre 20 y 40 casos por cada 100.000 mujeres usuarias y año y varía con los diferentes anticonceptivos orales, estando los anticonceptivos orales de tercera y cuarta generación en el rango superior de riesgo.

La AEMPS ha informado además sobre las diferencias entre los distintos anticonceptivos en el riesgo de tromboembolismo venoso en su Nota Informativa 2001/10 de 1 de octubre de 2001 y en su Informe Mensual de enero de 2012.

La revisión actual no está motivada por nuevos datos ni existe actualmente ningún motivo para modificar los tratamientos en curso, aunque se recuerda a profesionales y usuarias la necesidad de seguir las instrucciones de la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos para garantizar su uso seguro.

El PRAC también evaluará los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con estrógenos.

La AEMPS informará sobre el resultado de estas revisiones. Tanto el calendario de los procedimientos como las cuestiones que abordará el PRAC estarán disponibles en la página web de la AEMPS, dentro de la sección de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

Inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol

Se va a iniciar una revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol.

Esta revisión es consecuencia del comunicado emitido por la Agencia Francesa de Medicamentos en el que anuncia su decisión de suspender próximamente la comercialización de estos medicamentos. El argumento principal de dicha Agencia para adoptar esta decisión es el riesgo de tromboembolismo y su posible uso al margen de la indicación de uso autorizada en Francia (tratamiento del acné).

En base a los datos de consumo del Sistema Nacional de Salud se estima que en nuestro país el número de usuarias de estos medicamentos durante el año 2011 oscilaría entre 100.000 y 150.000.

En España, los medicamentos compuestos por acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol fueron autorizados por primera vez en 1981.

Las fichas técnicas de estos productos indican que si bien son medicamentos que actúan como anticonceptivo oral, no deberán utilizarse en mujeres solamente con fines anticonceptivos. Su empleo debe reservarse para aquellas mujeres que requieran tratamiento de enfermedades andrógeno-dependientes tales como acné, especialmente las formas pronunciadas y aquellas que van acompañadas de seborrea, o de inflamación o formación de nódulos (acné papulopustuloso, acné noduloquístico), alopecia androgénica y formas leves de hirsutismo.

Estas restricciones se realizaron en base al resultado de diversos estudios epidemiológicos que mostraban un riesgo de tromboembolismo venoso mayor que el obtenido en usuarias de anticonceptivos orales combinados.

El tromboembolismo es un riesgo identificado y ampliamente conocido que aparece recogido en las fichas técnicas de estos medicamentos; en ellas se especifica que su uso se encuentra contraindicado en pacientes

con antecedentes de tromboembolismo arterial o venoso, o en aquellos que presenten factores de riesgo que puedan predisponer a sufrir eventos de este tipo.

Adicionalmente se recomienda la suspensión del tratamiento 3 ó 4 ciclos después de la resolución completa de las enfermedades indicadas, no debiéndose continuar la administración solamente con fines anticonceptivos.

Cilostazol (Ekistol[®], Pletal[®]): finalización de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo y restricciones de uso

Cilostazol se encuentra comercializado en España desde el 1 de abril de 2009 bajo los nombres comerciales de Ekistol[®] y Pletal[®]. Su indicación autorizada es la mejora de la distancia caminada sin dolor, en pacientes con claudicación intermitente en estadio II de la clasificación de Fontaine.

La AEMPS ya informó previamente (ver nota informativa MUH (FV) 09/2011) del inicio en Europa, de la reevaluación del beneficio-riesgo de cilostazol en sus indicaciones autorizadas

Recientemente se ha finalizado esta revisión concluyéndose lo siguiente:

- La eficacia clínica de cilostazol es modesta y los beneficios solamente superan a sus potenciales riesgos en un limitado subgrupo de pacientes.
- Los datos procedentes de la notificación de sospechas de reacciones adversas sugieren un riesgo de hemorragias y acontecimientos cardiovasculares, aunque la relevancia de dichos riesgos no se ha confirmado con datos procedentes de ensayos clínicos. En la práctica clínica se deberá evitar el tratamiento con cilostazol en pacientes de alto riesgo para la aparición de este tipo de reacciones adversas.

Para facilitar el cumplimiento de tales medidas, se proponen los siguientes cambios en las condiciones de uso de estos medicamentos:

Indicaciones terapéuticas y dosificación:

- Cilostazol sólo debe utilizarse para claudicación intermitente en aquellos pacientes en los que los cambios en el estilo de vida (abandono de hábito de fumar y programas de ejercicio físico) por si solos no hayan resultado efectivos.
- La decisión de iniciar el tratamiento deberán adoptarla médicos con experiencia en el manejo de la arteriopatía periférica, evaluando el beneficio a los tres meses y suspendiendo el tratamiento si no se observa un beneficio clínicamente relevante.

- En determinados grupos de pacientes como es el caso de aquellos que también utilizan inhibidores potentes del CYP3A4 o CYP2C19 es aconsejable reducir la dosis de cilostazol a 50 mg dos veces al día.

Contraindicaciones:

- Cilostazol no debe utilizarse en pacientes con angina inestable o que hayan tenido infarto de miocardio o intervención coronaria en los últimos seis meses. Tampoco deberá emplearse en aquellos que presenten antecedentes de taquiarritmia severa ni en los que utilicen dos o más antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

Advertencias y precauciones de uso:

- Debido a su mecanismo de acción, cilostazol puede producir reacciones adversas cardiovasculares (taquicardia, palpitaciones, taquiarritmia, hipotensión) y en pacientes de riesgo puede inducir angina de pecho, por lo que este tipo de pacientes deben ser estrechamente vigilados durante el tratamiento.

La incorporación de esta nueva información a la ficha técnica y el prospecto de Ekistol[®] y Pletal[®] está pendiente de la correspondiente decisión de la Comisión de la Unión Europea, que estará disponible en los próximos meses.

La AEMPS emitirá una nueva Nota informando de las condiciones de autorización de cilostazol en España, hasta entonces recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

Antes de prescribir cilostazol se tendrán en cuenta las recomendaciones anteriormente expuestas así como las condiciones de uso incluidas en la ficha técnica de estos medicamentos, en particular lo referente a sus contraindicaciones.

- Valorar periódicamente y, al menos, a los tres meses del inicio del tratamiento, el beneficio clínico obtenido por el paciente, retirando el medicamento en caso de que este no se haya alcanzado.
- Valorar en la siguiente consulta rutinaria la pertinencia de mantener el tratamiento con cilostazol en los pacientes actualmente tratados teniendo en cuenta las recomendaciones recogidas en esta Nota Informativa.

Calcitonina: suspensión de la comercialización de los preparados intranasales y restricción del uso de los preparados inyectables a tratamientos de corta duración

La AEMPS informó de las conclusiones de la revisión del balance beneficio/riesgo de los medicamentos con calcitonina tras conocerse los resultados de nuevos ensayos clínicos (ver nota informativa MUH (FV), 13/2012), e indicaban que estos medicamentos solo se deben utilizar en tratamientos de corta duración, dado que los nuevos datos procedentes de ensayos clínicos indican un ligero incremento de riesgo de tumores asociado a tratamientos prolongados. Dada la existencia de otras alternativas terapéuticas, se desaconsejaba el uso de calcitonina para el tratamiento de la osteoporosis.

Por ello, la AEMPS recomendó que, hasta que se adoptase la correspondiente decisión de la Comisión Europea, no se iniciasen nuevos tratamientos para la indicación de osteoporosis y se procediese a la revisión de los tratamientos en curso, valorando posibles alternativas terapéuticas.

Recientemente se ha publicado la correspondiente decisión de la Comisión Europea en la que se establece la suspensión de la autorización de comercialización de los preparados de calcitonina de administración intranasal, así como la actualización de la ficha técnica y el prospecto de los preparados inyectables de calcitonina.

En consecuencia, la AEMPS ha procedido a la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos con calcitonina de administración intranasal y está actualizando la información del producto de los preparados inyectables.

Teniendo en cuenta lo establecido en la decisión de la Comisión Europea y que las nuevas restricciones de uso de calcitonina se basan en que su uso prolongado presenta un balance beneficio/riesgo desfavorable, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

Preparados de calcitonina intranasal:

- No se deben prescribir ni dispensar ya que se ha suspendido la autorización de comercialización.
- La devolución de las existencias disponibles en oficinas de farmacia y almacenes de distribución se llevará a cabo mediante los canales habituales.

Preparados de calcitonina inyectable:

- Deben utilizarse durante periodos cortos de tiempo a la dosis mínima eficaz.
- Actualmente tienen indicación autorizada en la prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a

inmovilización repentina, tratamiento de la enfermedad de Paget cuando no se pueden utilizar otros tratamientos alternativos o estos han resultado ineficaces y en el tratamiento de la hipercalcemia por cáncer.

- Para la prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, como es el caso de pacientes con fracturas osteoporóticas recientes, se recomienda una dosis de 100 UI/día o 50 UI dos veces al día durante dos semanas, sin exceder las cuatro semanas de tratamiento.
- Para el tratamiento de la enfermedad de Paget, el tratamiento no debe prolongarse más de tres meses, sin embargo, en circunstancias excepcionales como el riesgo de fractura patológica inminente, este puede prolongarse hasta un máximo recomendado de seis meses.

Medicamentos con calcitonina para los que se ha suspendido la autorización de comercialización:

- Calcitonina Almirall 200 UI solución para pulverización nasal
- Calcitonina Hubber 200 UI solución para pulverización nasal en envase unidosis
- Calcitonina Hubber 200 ui solución para pulverización nasal multidosis
- Osteobion 200 UI solución para pulverización nasal
- Calsynar 200 UI solución para pulverización nasal
- Miacalcic 200 UI solución para pulverización nasal
- Oseototal 200 UI solución para pulverización nasal
- Ospor 200 UI solución para pulverización nasal
- Tonocaltin 200 UI solución para pulverización nasal

Tetrazepam (myolastan®): actualización de la información sobre la revisión europea del balance beneficio-riesgo.

La AEMPS informa de las conclusiones y recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC).

El PRAC ha evaluado los datos disponibles sobre tetrazepam en sus indicaciones autorizadas, en particular los referentes a las reacciones cutáneas notificadas en Europa y los publicados en la bibliografía.

Las conclusiones de esta revisión han sido que el uso de tetrazepam se asocia a un riesgo de aparición de reacciones cutáneas, que ocasionalmente pueden ser graves. Adicionalmente los datos relativos a la eficacia clínica no son lo suficientemente sólidos como para considerar favorable el balance beneficio-riesgo de tetrazepam, o que éste pudiera mantenerse favorable con medidas adicionales de minimización de riesgos.

Tomando como base estas conclusiones, el PRAC ha recomendado suspender la autorización de comerciali-

zación en Europa de los medicamentos que contienen tetrazepam.

Esta recomendación deberá ser valorada por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las Agencias de medicamentos europeas, en las próximas semanas.

Hasta que se alcance una decisión final sobre la suspensión o el mantenimiento de la autorización de comercialización de tetrazepam como medida de precaución la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- No sobrepasar los 7 días de duración en el caso de iniciarse nuevos tratamientos.
- Vigilar la posible aparición de reacciones cutáneas en los pacientes que inicien o que ya se encuentren en tratamiento con tetrazepam.
- Informar a los pacientes de que en el caso de aparición de una reacción cutánea acudan al médico.
- Revisar de forma rutinaria los posibles tratamientos prolongados en pacientes que utilizan actualmente tetrazepam, dado que los datos de que dispone la AEMPS indican un uso elevado, y en muchos casos prolongado, de tetrazepam en España.

Ranelato de estroncio (Osseor[®], Protelos[®]): riesgo de infarto agudo de miocardio

Ranelato de estroncio (Osseor[®], Protelos[®]), está autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres tras la menopausia a fin de reducir la aparición de fracturas vertebrales y de cadera así como en la osteoporosis en hombres adultos con riesgo elevado de fractura.

En su última reunión el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado los datos procedentes del último informe periódico de seguridad de ranelato de estroncio, el cual incluye nuevos datos que muestran un incremento de riesgo de infarto de miocardio.

La información evaluada procede de datos agrupados de ensayos clínicos realizados frente a placebo (aproximadamente 7500 pacientes tratados con ranelato de estroncio o placebo). Estos datos muestran de forma global un incremento de riesgo de infarto de miocardio en los pacientes tratados con ranelato de estroncio respecto a placebo sin que se observe un aumento en la mortalidad.

Teniendo en cuenta esta nueva información, así como los riesgos ya conocidos para ranelato de estroncio de tromboembolismo venoso y de reacciones cutáneas graves el PRAC ha concluido que se debería reevaluar con detalle su balance beneficio-riesgo en las indicaciones autorizadas y que mientras esta evaluación se lleva a cabo se deberían introducir las siguientes restricciones en las condiciones de uso de estos medicamentos:

- Limitar las indicaciones al tratamiento de la osteoporosis severa en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas y de la osteoporosis severa en hombres con alto riesgo de fractura.
- No utilizar ranelato de estroncio en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada.

Estas recomendaciones deberán ser valoradas en las próximas semanas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

La AEMPS informará de las conclusiones finales. Mientras tanto recomienda a los profesionales sanitarios:

- Cuando se establezca un tratamiento con ranelato de estroncio, se deben tener en cuenta las indicaciones mencionadas anteriormente.
- No iniciar el tratamiento o valorar cuidadosamente el mismo en pacientes con elevado riesgo de cardiopatía isquémica.

El texto íntegro de las alertas de seguridad de medicamentos emitidas por la AEMPS está disponible en la página web: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm>

Reacciones adversas que deben ser notificadas:

Todas las reacciones a medicamentos nuevos introducidos hace menos de cinco años en el mercado, identificados por el triángulo amarillo (▲).

Para el resto de medicamentos: *Reacciones graves*, (que ocasionen la muerte o pongan en peligro la vida, exijan hospitalización o prolongación, ocasionen discapacidad o invalidez significativa, constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento) y las que se consideren importantes desde el punto de vista médico y *Reacciones no descritas* en la ficha técnica del medicamento.

JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

Auditorio de Tenerife Adán Martín

9 y 10 de MAYO de 2013

TRANSPARENCIA Y SANIDAD 2.0

@JornadasFV2013
www.jornadasdefarmacovigilancia2013.org

FARMACIA
Servicio Canario de la Salud
Gobierno de Canarias
CENTRO AUTÓNOMO DE FARMACOVIGILANCIA DE CANARIAS
Servicio de Farmacología Clínica
Auditorio de Tenerife
AUDITORIO DE TENERIFE

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana Servicio de Ordenación, Control y Vigilancia de Productos Farmacéuticos

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

C/ Micer Mascó 31-33, 46010 Valencia

Teléfonos: 96.386.80.65 / 96.386.99.78 / 96.386.71.80

FAX: 963868013

Correo electrónico: farma_vig@gva.es

Notificación electrónica: <http://www.san.gva.es/val/prof/dgf/homedgf.html>

