

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 10, núm. 1 • gener - febrer 2012



Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Drospirenona i risc de malaltia tromboembòlica venosa
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

## Drospirenona i risc de malaltia tromboembòlica venosa ■

La drospirenona és un progestagen sintètic derivat de l'espironolactona, que té una lleugera activitat antimineralcorticoide i antiandrogènica.<sup>1,2</sup> A Espanya, la drospirenona (3 mg) està comercialitzada com a contraceptiu hormonal en combinació amb etinilestradiol 30 mcg (Dretine<sup>®</sup>, Drosetil<sup>®</sup>, Drosiane<sup>®</sup>, Drosure<sup>®</sup>, Yasmin<sup>®</sup>, Yira<sup>®</sup>) i etinilestradiol 20 mcg (Dretinelle<sup>®</sup>, Drosetil<sup>®</sup>, Drosianelle<sup>®</sup>, Drosurelle<sup>®</sup>, Eloine<sup>®</sup>, Liofora<sup>®</sup>, Yasminelle<sup>®</sup>, Yaz<sup>®</sup>). També hi ha comercialitzada l'especialitat Angeliq<sup>®</sup>, que conté 2 mg de drospirenona i 1 mg d'estradiol hemihidrat, com a tractament hormonal substitutiu en dones postmenopàusiques.

A causa del seu efecte diürètic, per l'activitat antimineralcorticoide, en teoria compensaria la retenció hidro-salina induïda per l'estrogen i evitaria l'augment de pes, efecte colateral que és causa freqüent d'abandonament del mètode contraceptiu. No obstant, atès que és un antagonista de l'aldosterona amb propietats estalviadores de potassi, cal precaució en dones amb malalties que predisposin a la hiperpotassèmia.

## ■ Risc de malaltia tromboembòlica venosa

L'ús de contraceptius orals combinats (COC) s'associa a un risc de malaltia tromboembòlica venosa (MTEV), sobretot durant el primer any d'ús. Per a una dosi determinada d'estrogen, la incidència de MTEV varia segons el tipus de progestagen, tot i que el risc absolut és baix (vegeu la taula 1). Diversos estudis han mostrat que les usuàries de COC que contenen desogestrel o gestodèn tenen un lleuger augment de risc de MTEV en comparació dels que contenen levonorgestrel.

## ■ Drospirenona i risc de malaltia tromboembòlica venosa

Els resultats de dos estudis de cohorts van suggerir que el risc de MTEV entre les usuàries de contraceptius que contenen drospirenona era similar al de les usuàries de contraceptius amb levonorgestrel o altres contraceptius orals.<sup>3,4</sup>

L'any 2009, en un estudi de cohorts danès<sup>5</sup> i en un estudi de casos i controls holandès<sup>6</sup> es va observar que el risc de MTEV associat a l'ús de contraceptius

Taula 1. Incidència anual de MTEV en dones en edat fèrtil.

	casos/100.000 dones
• No usuàries de contraceptius hormonaals	5-10
• Usuàries de CO amb progestàgens de 2a gen. (levonorgestrel)	15-20
• Usuàries de CO amb progestàgens de 3a gen. (gestodèn, desogestrel)	30-40
• Gestants	60

que contenen drospirenona era **1,5 a 2 vegades més alt** que el dels que contenen levonorgestrel. El primer conclou que, en comparació de l'ús de contraceptius amb levonorgestrel i amb la mateixa dosi d'estrógen i durada d'ús, el risc de MTEV és més elevat entre les usuàries de contraceptius amb desogestrel (OR=1,82), gestodèn (OR=1,86) o drospirenona (OR=1,64). Els contraceptius orals que contenen només progestàgen i els dispositius intrauterins alliberadors d'hormona no s'associen a un augment del risc de MTEV. En el segon estudi, en comparació de les no usuàries de contraceptius, l'ús de levonorgestrel es va associar a un risc de trombosi venosa de gairebé 4 vegades (OR=3,6), i el risc dels altres va ser més elevat: gestodèn (OR=5,6), desogestrel (OR=7,3), ciproterona (OR=6,8) i drospirenona (OR=6,3).

Els resultats de dos estudis observacionals, un nord-americà<sup>7</sup> i l'altre anglès,<sup>8</sup> publicats l'abril de 2011 mostren que el risc de MTEV associat a l'ús de contraceptius amb drospirenona és **2 a 3 vegades més alt** en comparació dels que contenen levonorgestrel. En el primer, es va calcular una incidència de MTEV de 30,8 per 100.000 dones i any en les usuàries de drospirenona, en comparació de 12,5 per 100.000 dones i any amb levonorgestrel. En el segon, la incidència va ser de 23 per 100.000 dones i any amb drospirenona i 9,1 per 100.000 dones i any amb levonorgestrel. Una reanàlisi de l'estudi danès publicada l'octubre de 2011 confirma que, en comparació de les usuàries de contraceptius orals amb levonorgestrel i després d'ajustar per la durada d'ús, l'ús de contraceptius que contenen els **progestàgens gestodèn, desogestrel o drospirenona** s'associa al doble de risc.<sup>9</sup> No es va observar augment del risc en usuàries de contraceptius orals amb progestàgens sols o dispositius intrauterins.

A finals d'any, els resultats d'un estudi de cohorts van confirmar l'augment del risc de MTEV associat a drospirenona, en comparació dels progestàgens de tercera (OR=1,43) o de segona generació (OR=1,65).<sup>10</sup> No es va observar un augment del risc d'ictus amb drospirenona.

La publicació d'aquests estudis va motivar que les agències reguladores informessin dels resultats i es conclou que el risc de MTEV associat a l'ús de COC combinats que contenen drospirenona és superior al dels que contenen levonorgestrel i podria ser similar al dels que contenen desogestrel o gestodèn (de tercera generació).<sup>11,12</sup> No obstant, es considera que en termes absoluts la incidència de MTEV associada a l'ús de COC és baixa. Les fitxes tècniques dels medicaments que contenen drospirenona han estat actualitzades per incloure aquesta nova informació. A finals d'octubre l'FDA va anunciar que revisaria la relació benefici-risc dels preparats amb drospirenona.<sup>13</sup>

Una metanàlisi recent de 16 estudis de cohorts i 39 estudis de casos i controls sobre el risc de MTEV asso-

ciat a l'ús de contraceptius orals confirma l'augment del risc de MTEV amb dosis altes d'estrògens (>50 µg), durant el primer any d'ús, i del dels contraceptius amb progestàgens de tercera generació en comparació dels de segona (OR=1,57; IC95% 1,24-1,98).<sup>14</sup> En comparació de les no usuàries, l'ús de contraceptius orals amb progestàgens de segona generació (levonorgestrel) es va associar al risc menor de MTEV (OR=2,92; IC95% 2,29-3,72), el de progestàgens de 3a generació va ser de 4,73 (IC95% 3,48-6,43) i el de 4a generació (**drospirenona**) va ser de **3,44** (IC95% 1,89-6,25). L'ús de levonorgestrel va mostrar el risc més baix (OR=2,88) i el desogestrel el més elevat (OR=4,88). Entre les portadores de mutacions genètiques G20210A o factor V de Leiden, l'ús de contraceptius orals es va associar a un augment significatiu del risc de MTEV, en comparació de les no usuàries. En comparació de l'ús de levonorgestrel, la drospirenona es va associar a un augment significatiu del risc (OR=1,65, que en inclou els dos estudis publicats l'abril va pujar a 2,01), però en comparació de tots els altres no era significatiu.

## ■ Conclusió

Estudis epidemiològics recents han mostrat que l'ús de contraceptius orals combinats que contenen drospirenona s'associa a un risc més elevat de MTEV que amb els contraceptius que contenen progestàgens de segona generació (levonorgestrel), i suggereixen que podria ser similar al risc del dels progestàgens de tercera generació (com desogestrel o gestodèn). Tot i que el risc en termes absoluts és baix per a la majoria d'usuàries, atès que els contraceptius orals que contenen levonorgestrel o noretisterona s'associen a menys risc tromboembòlic, aquests es consideren més segurs per a les dones en les quals es planteja iniciar un mètode de contracepció oral.

## Bibliografia

- 1 Rams N. Nous anticonceptius hormonal. Butll Inf Ter 2006;18:23-8. Disponible a <http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Documents/Arxiu/bit506.pdf> (consultat 10/2/2011).
- 2 De la Cuesta Benjumea R, Franco Tejada C, Iglesias Goy E. Actualización en anticoncepción hormonal. Inf Ter Sist Nac Salud 2011;35:75-87.
- 3 Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142.475 women-years of observation. Contraception 2007;75:344-54.
- 4 Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. Obstet Gynecol 2007;110:587-93.
- 5 Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009;339:b2890.
- 6 van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009;339:b2921.
- 7 Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. BMJ 2011;342:960.
- 8 Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. BMJ 2011;342:961.

- 9 Lidgaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldstad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.
- 10 Gronich N, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* 2011;183:E1319-25.
- 11 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Anticonceptivos orales que contienen drospirenona como progestágeno: riesgo de tromboembolismo venoso. Informe mensual, mayo 2011. Disponible a [www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/mayo/docs/informe-mensual\\_mayo-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/mayo/docs/informe-mensual_mayo-2011.pdf) (consultat 10/2/2011).

- 12 Yasmin: risk of venous thromboembolism higher than levonorgestrel-containing pills. *Drug Safety Update* 2011;4:A2.
- 13 FDA. Birth Control Pills Containing Drospirenone: Possible Increased Risk of Blood Clots. Disponible a [www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm257337.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm257337.htm) (consultat 10/2/2011).
- 14 Manzoli L, De Vito C, Marzuillo C, Boccia A, Villari P. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2012;35:191-205.

## Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://www20.gencat.cat>

### ■ Espironolactona i risc d'hiperpotassèmia

Tot i que ja és conegut el risc d'hiperpotassèmia associat a l'ús de l'espironolactona, el Sistema Español de Farmacovigilancia continua rebent casos greus d'hiperpotassèmia en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva tractats amb aquest fàrmac. En alguns casos, els pacients rebien dosis inadequades de fins a 300 mg al dia, o en combinació amb més d'un IECA o altres diürètics estalviadors de potassi o, fins i tot, mantenint suplementes de potassi.

Per aquest motiu, l'AEMPS recorda que la dosi recomanada per al tractament de la insuficiència cardíaca congestiva (classe funcional III i IV de la NYHA) és de 25 a 50 mg al dia, que cal evitar l'ús d'altres diürètics estalviadors de potassi o d'antagonistes de l'aldosterona i l'ús de suplementes de potassi en cas que se superin els 3,5 mmol/l. També recorda que l'ús simultani d'IECA, ARA-II, bloquejadors beta-adrenèrgics, heparines, AINE i la sal de taula en pacients hipertensos facilita l'aparició d'hiperpotassèmia.

A més, es recomana un control dels nivells sèrics de potassi i de creatinina a la setmana de iniciar el tractament amb espironolactona i seguir amb un monitoratge periòdic mentre es mantingui el tractament. Quan els nivells de potassi superen els 5 mmol/L o la creatinina és superior a 4 mg/dl, cal interrompre el tractament, almenys de forma transitòria.

Trobareu més informació a:

[http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_22-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_22-2011.pdf)

### ■ Domperidona i risc d'arítmies ventriculars greus i mort sobtada

L'any 2010 es van publicar dos estudis epidemiològics que indicaven una modesta associació entre l'ús de domperidona i mort sobtada d'origen cardíac o arítmies ventriculars. Després de revisar-ne la informació disponible, les agències nacionals de medicaments europees han conclòs que la domperidona pot estar associada a un lleuger augment del risc d'arítmies ventriculars greus o mort sobtada, en particular en pacients de més de 65 anys o que reben dosis diàries superiors a 30 mg al dia. En una nota l'AEMPS recomana una valoració acurada dels antecedents de patologia cardiovascular i els factors de risc d'allargament de QT abans d'iniciar un tractament amb domperidona, utilitzar la mínima dosi possible i precaució quan s'usa en gent gran o a dosis altes.

Trobareu més informació a:

[www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_24-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_24-2011.pdf)

### ■ Atomoxetina i risc de trastorns cardiovasculars: noves recomanacions d'ús

El passat mes de desembre l'AEMPS va informar dels resultats de la revisió dels assaigs clínics amb atomoxetina en nens i adults. La majoria de pacients tractats amb atomoxetina presenten un modest augment de la pressió arterial i de la freqüència cardíaca. Entre un 6 i un 12% d'aquests pacients han patit canvis clínicament rellevants de la pressió arterial i de la freqüència cardíaca, i en una proporció petita aquests canvis s'han mantingut o progressat en el temps.

A causa d'aquest possible risc, es recomana que abans de prescriure atomoxetina s'avalui la presència de malaltia cardíaca prèvia. L'ús d'atomoxetina està contraindicat en pacients amb trastorns cardiovasculars o cerebrovasculars greus i s'ha d'emprar amb precaució en pacients amb hipertensió, taquicàrdia o malaltia cardiovascular o cerebrovascular. En tots els pacients que rebin atomoxetina cal mesurar la freqüència cardíaca i la pressió arterial abans d'iniciar el tractament, després d'un canvi de dosi i com a mínim cada 6 mesos mentre duri el tractament.

Trobareu més informació a:

[www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_25-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_25-2011.pdf)

## ■ Revisió de la relació benefici-risc de la somatropina

El desembre de 2010 el Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CMHP) de l'EMA va iniciar una avaluació de la relació benefici-risc de la somatropina. Els resultats preliminars d'un estudi epidemiològic suggereixen que els adults tractats amb somatropina durant la infantesa tenen una mortalitat més alta que la població general, sobretot a causa de tumors ossis i d'hemorràgia subaracnoïdal o intracerebral, i que el risc és superior amb dosis més altes de les autoritzades.

Atès que els resultats de l'avaluació no són conclouents, es considera que el balanç benefici-risc dels medicaments que contenen somatropina continua sent favorable per a les indicacions terapèutiques i les dosis actualment establertes. La somatropina no s'ha d'administrar si hi ha dades d'activitat tumoral i no s'ha de sobrepassar la dosi màxima establerta.

Trobareu més informació a:

[www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_26-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_26-2011.pdf)

## ■ Inhibidors de la bomba de protons (IBP) i risc d'hipomagnesèmia

El mes de desembre passat s'informava sobre el risc d'hipomagnesèmia associat a l'ús prolongat d'inhibidors de la bomba de protons (IBP). L'AEMPS recomana que es tingui en compte aquesta reacció adversa rara però greu davant d'una clínica compatible amb hipomagnesèmia no explicada en pacients tractats amb IBP durant períodes prolongats. També cal considerar fer determinacions de magnesi en sang a l'inici i periòdicament en pacients sotmesos a trac-

taments llargs amb IBP sols o juntament amb altres fàrmacs que redueixin els nivells de magnesi en sang.

Trobareu més informació a:

[www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_27-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf)

## ■ Restriccions d'ús d'aliskirèn

L'AEMPS ha informat dels resultats de la revisió iniciada a finals de 2011 per part del CHMP de l'EMA sobre el balanç benefici-risc d'**aliskirèn** (Rasilez<sup>®</sup>, Riprazo<sup>®</sup>, Rasilez HTC<sup>®</sup>), arran de la interrupció de l'assaig clínic AL-TITUDE. A l'assaig, pacients amb diabetis de tipus 2 i disfunció renal i/o malaltia cardiovascular van ser aleatoritzats a rebre aliskirèn (300 mg al dia) o bé placebo de forma addicional al tractament amb IECA o ARA II. L'estudi es va aturar a causa d'un augment de la incidència d'ictus, complicacions renals, hiperpotassèmia i d'hipotensió en els pacients tractats amb aliskirèn, en comparació dels que van rebre placebo, sense que s'observés un efecte beneficiós clínic per als pacients.

L'anàlisi de les dades d'aquest assaig, junt amb les d'altres estudis i les procedents de notificació espontània de sospites de reaccions adverses han mostrat que l'ús d'aliskirèn, en combinació amb IECA o ARA II, incrementa el risc d'hipotensió, síncope, ictus i alteracions de la funció renal, sobretot en pacients diabètics o amb funció renal alterada. Com a conclusió d'aquesta revisió s'han introduït noves restriccions d'ús de l'aliskirèn: es contraindica el seu ús en combinació amb IECA o ARA II en pacients diabètics i en aquells que tenen insuficiència renal moderada o greu, i no se'n recomana l'ús en combinació amb IECA o ARA II per a la resta de pacients.

Trobareu més informació a:

[www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH\\_03-2012.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_03-2012.pdf)

[www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_28-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_28-2011.pdf)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Carles Constante.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria Garcia, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003

<http://medicaments.gencat.cat>