

Boletín informativo de Farmacovigilancia de Extremadura.

Número 11. Mayo 2014.

Edita: Dirección General de Salud Pública. Servicio Extremeño de Salud.

Autores: Eva M^a Trejo Suárez, Javier Parreño Manchado, Julián Mauro Ramos Aceitero
Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura. Subdirección de Epidemiología.

Contenido:

- 1.- Seguridad de Denosumab.
- 2.- Reacciones Psiquiátricas asociadas al uso de Montelukast. Revisión de notificaciones espontáneas.
- 3.- Resúmenes de Notas informativas del año 2014 emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

* Recordatorio: ¿qué y cómo notificar? ¿dónde encontrar tarjetas amarillas?

1. Seguridad de Denosumab.

Denosumab^{1,2} es un anticuerpo monoclonal humano con acción inhibitoria de la resorción ósea. Se encuentra comercializado en España bajo el nombre de Prolia® ▲ y Xgeva® ▼ desde octubre de 2011 y enero 2013 respectivamente. Prolia está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres post-menopáusicas que presentan un alto riesgo de fracturas y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas, y Xgeva para la prevención de complicaciones óseas en pacientes adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

Las reacciones adversas de Prolia notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos y que aparecen descritas en ficha técnica fueron infecciones del tracto urinario y tracto respiratorio superior, erupciones cutáneas, cataratas, estreñimiento y dolor en las articulaciones. También se notificaron casos de osteonecrosis de la mandíbula y de hipocalcemia raros y reversibles. Por ello los pacientes tratados con denosumab deben recibir un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

Además se han descrito casos de neoplasia y pancreatitis en los estudios publicados aunque no se ha podido confirmar la relación causal^{3,4}.

En cuanto a su eficacia⁵ hay que resaltar que no se han publicado estudios clínicos que evalúen de forma directa los efectos de denosumab sobre la incidencia de fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas frente a bifosfonatos. Frente a placebo, en el ensayo pivotal FREEDOM se obtiene un NNT de 209 (133 a 2794) en 3 años para la prevención de fracturas de cadera (las más importantes desde el punto de vista clínico).

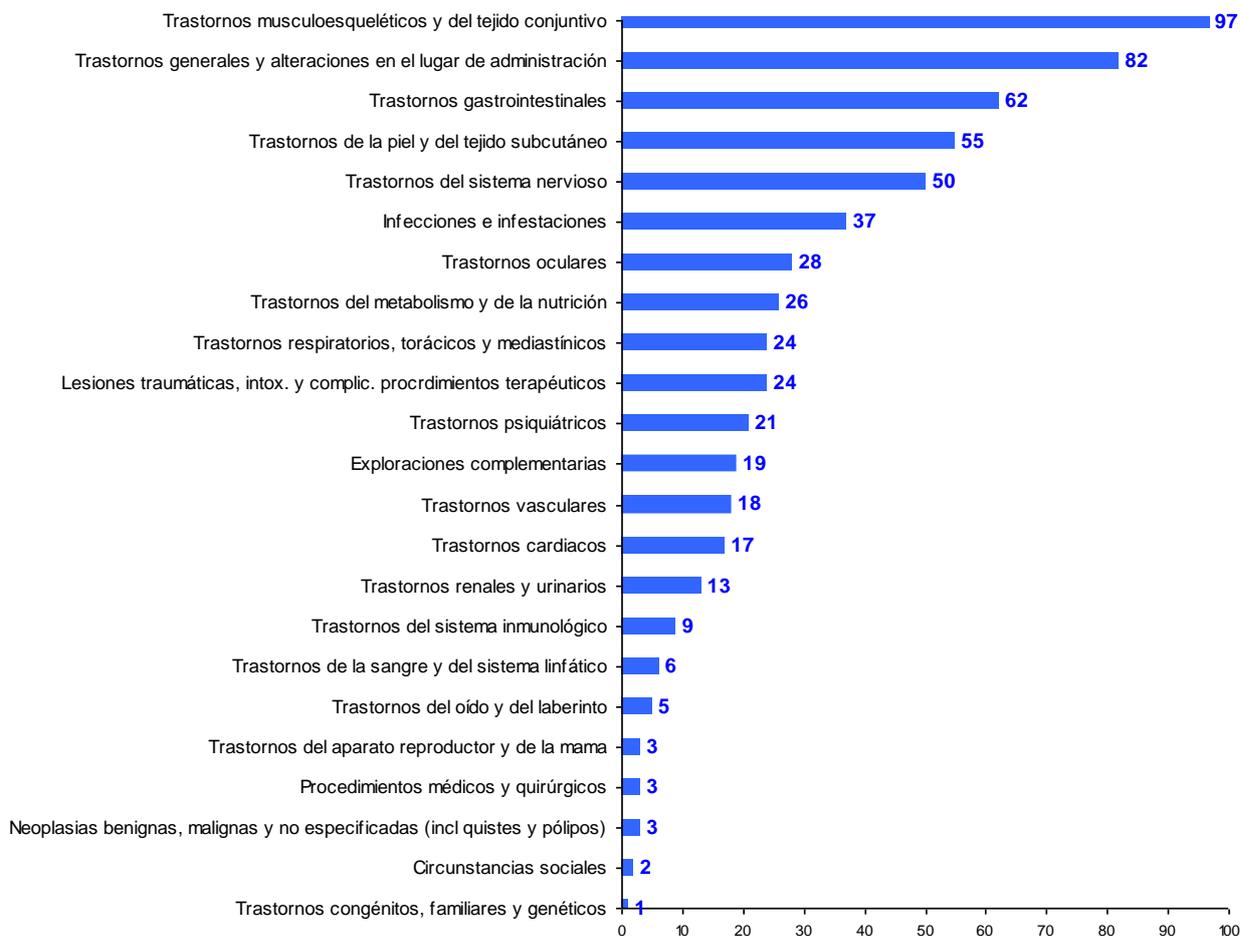
Notificaciones en FEDRA.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA), hasta fecha 07.05.2014 se han registrado 198 notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas con denosumab, de las cuáles el 78% fueron clasificadas como graves y el 3.3% de éstas resultaron mortales.

El rango de edad de los pacientes oscila entre 30 a 87 años de edad (en 52 pacientes no consta la edad), 188 son mujeres, 2 varones y en 8 se desconoce el sexo.

En la figura 1 se recogen los órganos o sistemas más frecuentemente implicados en las sospechas de reacciones adversas notificadas.

Figura 1.- Distribución por órgano de las notificaciones espontáneas cargadas en FEDRA hasta el 07.05.2014.



Entre los 198 casos notificados se recogen 605 términos de reacciones adversas, de las cuáles 97 son trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, 82 son trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, 62 trastornos gastrointestinales y 55 trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Conclusiones.

- No se dispone de datos de seguridad de denosumab a largo plazo.
- Existen dudas acerca de sus efectos adversos sobre el sistema inmunitario y sobre el riesgo de infección; se han descrito casos de neoplasia e infección grave en los estudios publicados.
- El laboratorio fabricante de Xgeva emitió una comunicación⁶ dirigida a los profesionales sanitarios en septiembre de 2012 informando de la recepción de notificaciones de hipocalcemia

sintomática, incluyendo casos con desenlace mortal, en pacientes en tratamiento con Xgeva(denosumab)

- Su coste es superior a las alternativas que hay disponibles en el mercado.
- Los ensayos clínicos realizados hasta la actualidad ofrecen resultados en salud muy limitados basando su eficacia en variables subrogadas como el aumento de la DMO (densidad mineral ósea).

En definitiva queda patente que los ensayos clínicos no resultan adecuados para poder detectar todas las reacciones adversas atribuidas a un fármaco, por ello recordar a todos los profesionales sanitarios que al ser una novedad terapéutica su vigilancia debe ser más estricta y notificar todos los acontecimientos adversos que se sospechen durante su uso.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Prolia®. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf
2. Ficha técnica de Xgeva®. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002173/WC500110381.pdf
3. NPS RADAR Denosumab (Prolia) for postmenopausal osteoporosis. December 2010
4. US Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs (August 13 2009). Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/MeetingMaterial/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM176623.pdf>(acceso 03 noviembre 2011)
5. <https://dl.dropboxusercontent.com/u/20268175/Eval%20GRADE%20ECA%20FREEDOM%203y%2C%20denosumab%20vs%20placebo%2C%20postmenop%2072y%20DMO%202%2C5-4%20DE.pdf>
6. https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2012/DHPC_XGEVA.pdf

2. Reacciones Psiquiátricas asociadas al uso de Montelukast. Revisión de notificaciones espontáneas.

Objetivo.

Montelukast es un antagonista reversible, competitivo y selectivo del receptor bronquial de leucotrienos cisteinílicos LTD4 (CysLT1). Está indicado en:

- Tratamiento adicional del asma persistente leve a moderada, que no pueda ser controlada con corticoides, cuando los agonistas beta-adrenérgicos de acción corta no permitan el control de los síntomas.
- Tratamiento alternativo de corticoides inhalados a dosis baja en niños y adolescentes entre 2-14 años de edad con asma persistente leve a moderada (que no tengan historial reciente de ataques de asma graves que hayan requerido corticoides orales) y que no sean capaces de utilizar corticoides inhalados.
- Profilaxis de broncoconstricción inducida por el ejercicio en adultos y niños a partir de 2 años de edad.
- Tratamiento sintomático de la rinitis alérgica estacional en pacientes asmáticos.

El objetivo es realizar un análisis de situación sobre las notificaciones de sospechas de reacciones psiquiátricas para el Montelukast recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia.

Material y metodo.

Se han seleccionado las notificaciones espontáneas (excluidas las procedentes de estudios) en FEDRA (base de datos del SEFVH) hasta mayo de 2014, que incluían términos MedDRA relacionados con trastornos psiquiátricos. Se analizaron las características de los pacientes, gravedad, perfil de las reacciones psiquiátricas y se han estimado las medidas de la asociación (odds ratio notificada, ROR) y sus intervalos de confianza.

Resultados.

Se han identificado 590 notificaciones de sospecha de reacciones adversas para el montelukast de las cuales 200 son psiquiátricas, de estas están clasificadas como graves el 45 %. La edad de los pacientes osciló entre 5 meses y 93 años, siendo los niños el grupo con más notificaciones 108 (54%) (Figura 1).

El perfil más frecuente de las reacciones psiquiátricas notificadas son: nerviosismo (52), insomnio (50), irritabilidad (32), pesadillas (31), agresión (25), trastornos del sueño (15), agitación (15), ansiedad (13) y alucinaciones (12) (Figura 2), el 81% se recuperan/resuelven tras la retirada de montelukast. La ROR fue de 4.74 (IC95% 3.99-5.63).

Figura 1. Distribución de RA por grupo de edad y sexo.

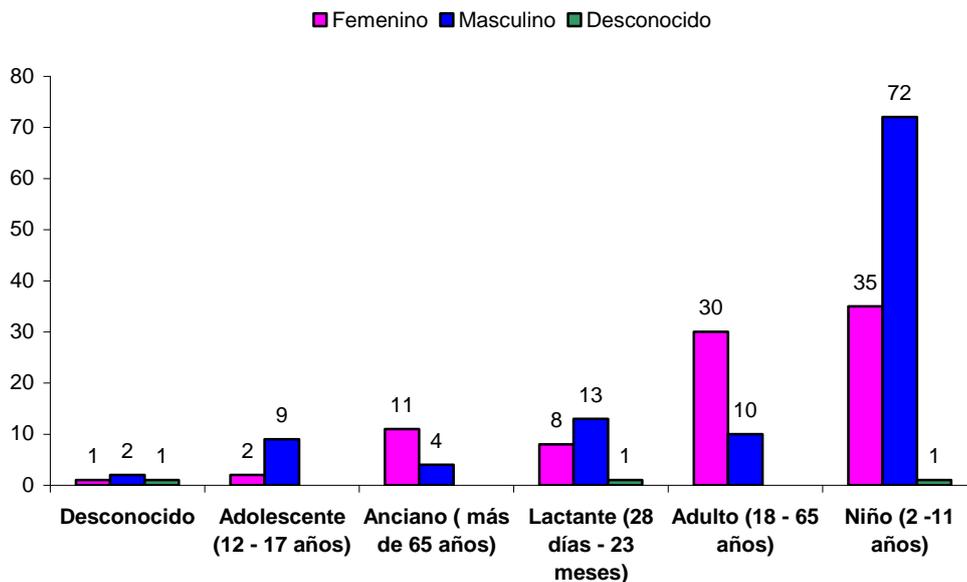
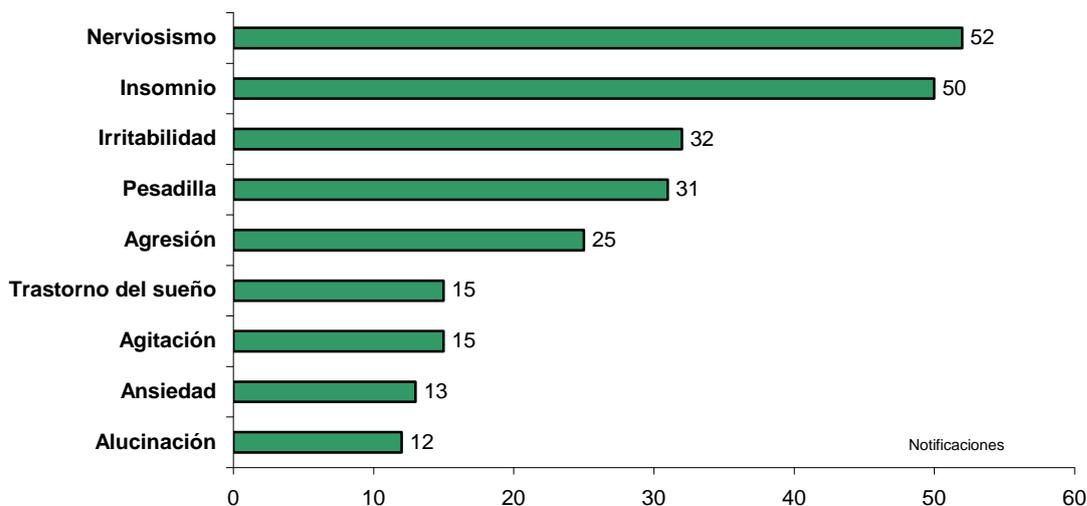


Figura 2. Perfil de las reacciones psiquiátricas.



Conclusiones.

El riesgo de asociación de Montelukast y trastornos psiquiátricos en FEDRA es mayor en niños y lactantes que en el resto de grupos de edad, por ello los profesionales sanitarios deberían tenerlo en cuenta y considerar la posibilidad de suspender el medicamento si los pacientes presentan estos síntomas.

Además, nuestros resultados nos permiten afirmar que existe una asociación estadísticamente significativa entre la ingesta

de Montelukast y la aparición de trastornos psiquiátricos.

Aunque la mayoría de las reacciones adversas psiquiátricas aparecen en ficha técnica, se inició en plan de gestión de riesgos sobre el uso de montelukast en pediatría con objeto de obtener información más detallada sobre las reacciones adversas observadas en este grupo de población.

3. Resúmenes de Notas informativas del año 2014 emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Se incluyen resúmenes de las notas informativas emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) durante el año 2014, y que han sido difundidas en su momento por la Consejería de Salud y Política Social.

3.1. RANELATO DE ESTRONCIO (▼OSSEOR®, ▼PROTELOS®): LA REVISIÓN EUROPEA CONCLUYE QUE EL BALANCE BENEFICIO-RIESGO ES DESFAVORABLE.

Tras finalizar la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), ha recomendado suspender su autorización de comercialización.

Las conclusiones se basan en los datos referentes a su riesgo cardiovascular en el contexto de su limitada eficacia en la prevención de fracturas graves.

Esta recomendación deberá ser valorada en las próximas semanas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

El texto completo de esta alerta está disponible en la página web:

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_01-2014-ranelato-estroncio.htm

3.2 FINALIZACIÓN DE LA REVISIÓN DEL BALANCE BENEFICIO-RIESGO DE RANELATO DE ESTRONCIO (▼OSSEOR®, ▼PROTELOS®): RESTRICCIONES DE USO.

Tras finalizar la revisión europea del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio, se concluye que su uso debe restringirse a:

- Pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas que no puedan utilizar otras alternativas terapéuticas y no presentan ni tienen antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o patología cerebrovascular.

- No debe utilizarse en pacientes con hipertensión arterial no controlada.

La decisión de utilizar ranelato de estroncio debe basarse en la evaluación individual de cada paciente, valorándose además su riesgo cardiovascular antes del inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo.

El texto completo de esta alerta está disponible en la página web:

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_02-2014-ranelato-estroncio.htm

3.3 DIACEREÍNA: RESTRICCIONES DE USO TRAS LA REEXAMINACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Tras la reexaminación de la información de seguridad y eficacia de diacereína y analizar nuevas propuestas de minimización de riesgos, el PRAC ha recomendado restricciones de uso de diacereína, concretamente:

- No se recomienda su uso a partir de los 65 años de edad.
- No debe utilizarse en pacientes con enfermedad hepática.
- El tratamiento debe iniciarse con 50 mg/día durante las primeras 2-4 semanas de tratamiento, incrementándose posteriormente a 100 mg/día.
- El tratamiento debe suspenderse en el momento en que el paciente presente diarrea.
- Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de alteración hepática.
- Solo debe usarse en el tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla y de cadera

El texto completo de esta alerta está disponible en la página web:

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_03-2014-diacereina.htm

3.4 DOMPERIDONA Y RIESGO CARDIACO: RESTRICCIONES EN LAS CONDICIONES DE AUTORIZACIÓN.

La domperidona es un antagonista dopaminérgico actualmente autorizado para el alivio de los síntomas de náuseas y vómitos (tanto en adultos como en niños) así como para el tratamiento de la sensación de plenitud epigástrica, malestar abdominal alto y regurgitación del contenido gástrico (indicación reservada exclusivamente a población adulta). En España se encuentran comercializados los siguientes medicamentos con domperidona: Motilium®, Domperidona Gamir® y Domperidona Pensa®.

Tras la reevaluación del balance beneficio-riesgo de domperidona, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha concluido que este es favorable únicamente para el alivio de los síntomas de náuseas y vómitos.

Debido al riesgo ya conocido de alteraciones cardíacas, el PRAC ha recomendado:

- Restringir las indicaciones autorizadas.
- Reducir la dosis y duración de tratamiento recomendados.
- Establecer nuevas contraindicaciones de uso.
- Suspender la autorización de comercialización de las presentaciones rectales para administración pediátrica y las de administración oral superiores a 10 mg/dosis.

El texto completo de esta alerta está disponible en la página web:

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_04-2014-domperidona.htm

3.5 ZOLPIDEM (DALPARAN®, STILNOX®, ZOLPIDEM EFG®): RIESGO DE SOMNOLENCIA AL DÍA SIGUIENTE

Zolpidem es un agente hipnótico similar a las benzodiazepinas que actúa sobre los receptores GABA-omega del sistema nervioso central, autorizado en España desde 1990 para el tratamiento a corto plazo del insomnio. El tratamiento no debe exceder en general de las cuatro semanas incluyendo el periodo de retirada del medicamento ([ver ficha técnica de medicamentos con zolpidem](#)).

Tras la revisión de los datos de eficacia y seguridad de zolpidem, motivada por la notificación de casos de alteraciones en la atención con sonambulismo y dificultades en la conducción de vehículos al día siguiente de la administración del medicamento, se ha concluido:

- La dosis recomendada de zolpidem se mantiene en 10 mg/día. En pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática la dosis recomendada es de 5 mg/día.
- Zolpidem debe administrarse en una única dosis en el momento en que el paciente vaya a dormir y no debe tomarse ninguna dosis adicional durante la noche.
- Se recomienda no conducir o realizar actividades que requieran atención y puedan ser peligrosas durante las siguientes 8 horas tras la toma del medicamento.

Además, la AEMPS recomienda utilizar los medicamentos hipnóticos solamente cuando sea imprescindible y revisar de forma periódica la necesidad de mantener el tratamiento.

El texto completo de esta alerta está disponible en la página web:

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_05-2014-zolpidem.htm

3.6 USO COMBINADO DE MEDICAMENTOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (IECA/ARA II): RESTRICCIONES DE USO.

Tras la evaluación del balance beneficio-riesgo del uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha concluido lo siguiente:

- No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética. En los casos en los que se considerase imprescindible, debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista, con una estrecha

monitorización de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial.

- **La combinación de aliskiren con IECA o ARA II en pacientes con alteración de la función renal o diabetes esta contraindicada.**
- **Candesartan y valsartan se mantienen autorizados para el tratamiento de la insuficiencia**

cardiaca en combinación con un IECA únicamente en aquellos pacientes que no pueden utilizar antagonistas de los mineralcorticoides.

El texto completo de esta alerta está disponible en la página web:

http://www.aemps.gob.es/informa/nota_s_informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_06-renina-angiotensina.htm

*** Recordatorio**

¿Qué se debe notificar?

Toda sospecha de reacción adversa a medicamentos y en especial:

- Cualquier sospecha de reacción adversa a nuevos medicamentos o bajo seguimiento adicional (▼)
- Toda sospecha de reacción adversa grave e inesperada de cualquier fármaco.

¿Cómo Notificar?

- Por correo, mediante la "tarjeta amarilla" con franqueo en destino.
- Por teléfono: 924 00 43 74 – 924 00 43 73.
- Por fax: 924 00 49 46
- Formulario web: www.notificaRam.es

¿Dónde encontrar tarjetas amarillas?

- Solicitándolo al Centro de Farmacovigilancia de Extremadura. Tlf. 924 004374 / 73 / 71.
- En Gestor documental del Portal del SES.

CONFIDENCIAL
NOTIFICACION DE SUSPECHA DE REACCION ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, complete todos los campos de este formulario de notificación de sospecha de reacción adversa a un medicamento. 2. Marque con una X el tipo de reacción adversa que sospecha. 3. Marque con una X el tipo de medicamento sospechoso. 4. Marque con una X el tipo de medicamento sospechoso. 5. Marque con una X el tipo de medicamento sospechoso. 6. Marque con una X el tipo de medicamento sospechoso. 7. Marque con una X el tipo de medicamento sospechoso. 8. Marque con una X el tipo de medicamento sospechoso. 9. Marque con una X el tipo de medicamento sospechoso. 10. Marque con una X el tipo de medicamento sospechoso.

NOMBRE DEL PACIENTE: _____ Sexo: _____ Edad: _____ Peso (kg): _____ Talla (cm): _____

FARMACO (S): _____ Dosis (diaria y vía de administración): _____ Fecha: _____ Medio de la prescripción: _____

REACCIONES: _____ Fecha: _____ Descripción (por favor, indique síntomas, etc.): _____

OBSERVACIONES ADICIONALES: _____

PROFESIONAL QUE NOTIFICA: _____ Nombre: _____ Dirección: _____ Población: _____ Teléfono: _____ Fecha: _____



GOBIERNO DE EXTREMADURA
Consejería de Salud y Política Social

Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura.
Subdirección de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública.
Servicio Extremeño de Salud.
Consejería de Salud y Política Social. Gobierno de Extremadura.
Avda. de las Américas, 2 – 06800 Mérida
Teléfono: 924 00 43 74 – 00 43 73 – Fax: 924 00 49 46
Deposito Legal: BA-000426-2013.
ISSN: 1887-0090