

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos olanzapina y risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia (9 de marzo de 2004)

2.1.

Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha tenido conocimiento de nuevos datos de seguridad acerca de los fármacos antipsicóticos olanzapina (Zyprexa®) y risperidona (Risperdal®), derivados de ensayos clínicos realizados en pacientes ancianos con demencia.

Olanzapina (Zyprexa®):

Los ensayos clínicos realizados en pacientes ancianos con trastornos psicóticos y/o de conducta asociados a demencia no han demostrado eficacia; sin embargo, muestran que los pacientes en tratamiento con olanzapina

presentan un incremento de la mortalidad respecto a los pacientes en tratamiento con placebo (3,5% vs 1,5% respectivamente, $p=0.024$) y un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular de casi tres veces (1,3% vs 0,4% respectivamente, $p=0.043$). El aumento de mortalidad no se asoció con la duración del tratamiento ni con la dosis de olanzapina administrada; tampoco se identificaron otros factores de riesgo. En relación con el incremento del riesgo de accidente cerebrovascular, los pacientes en tratamiento con olanzapina de edad avanzada (>75 años) y aquellos diagnosticados de demencia de tipo vascular o mixta presentaron un mayor riesgo de presentar este trastorno.

Esta información se ha incluido en la ficha técnica y prospecto de las especialidades farmacéuticas que contienen olanzapina.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos, considera necesario recordar que olanzapina (Zyprexa®) no está autorizada para el tratamiento de psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia y por lo tanto no debe utilizarse en este grupo de pacientes, debiéndose proceder a revisar los tratamientos de los pacientes que estuvieran recibiendo olanzapina (Zyprexa®) para esta indicación.

Risperidona (Risperdal®):

Los ensayos clínicos realizados en pacientes con demencia y trastornos psicóticos y/o de conducta, sugieren también un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes tratados con risperidona respecto a los tratados con placebo, aunque no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a la mortalidad.

Dado que risperidona ha mostrado eficacia en el tratamiento de psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia y, por tanto, está actualmente autorizada para su uso en esta población

de pacientes, estos nuevos datos acerca de su seguridad hacen necesario evaluar si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, está procediendo a realizar dicha evaluación, y además ha remitido el asunto para su discusión en el próximo Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, donde participarán expertos en el tratamiento de psicosis y trastornos de conducta asociados a demencia. Mientras tanto, se recuerda que la utilización de risperidona debe ajustarse a lo establecido en la ficha técnica.

Otros antipsicóticos:

Para el resto de los fármacos antipsicóticos, los datos disponibles hasta la fecha son limitados y no permiten descartar o confirmar diferencias con risperidona u olanzapina en relación con el aumento de riesgo de accidente cerebrovascular.

Nota informativa y ficha técnica de Zyprexa® en <http://ww1.msc.es/agemed/csmh/notas/olanzapina.asp>

Restricción del uso de benzbromarona (Urinorm®) y suspensión de comercialización de benziodarona (Dilafurane®) y de las asociaciones benzbromarona-alopurinol (Acifugan®, Facilit®) (10 de febrero de 2004)

2.2.

Benzbromarona (Urinorm®) y benziodarona (Dilafurane®) son dos fármacos autorizados en España para el tratamiento de la hiperuricemia. Benzbromarona también se encuentra autorizado en asociación con alopurinol (Acifugan®, Facilit®).

Desde el año 1994 a nivel internacional se han notificado casos de reacciones hepáticas graves asociadas a la administración de benzbromarona, algunos con desenlace mortal, lo que ha motivado diversos cambios en la información del producto (ficha técnica y prospecto). A pesar de las advertencias que se incluyeron en la ficha técnica y prospecto de la especialidad en toda Europa, han seguido apareciendo casos de hepatitis con desenlace mortal o que requirieron trasplante, lo que ha motivado al laboratorio farmacéutico a solicitar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) la retirada del mercado de este medicamento y, como consecuencia, que el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS, haya procedido a re-evaluar su relación beneficio-riesgo.

El análisis detallado de los casos de reacciones hepáticas graves notificados muestra un patrón citolítico, que aparece tras varios meses de tratamiento. Con la información disponible no se han podido identificar factores de riesgo ni subgrupos de población que tengan un mayor riesgo de presentar trastornos hepáticos graves. Los datos disponibles tampoco indican que sea una reacción dependiente de la dosis.

En relación con benziodarona, la información es muy reducida al ser España el único país europeo donde está actualmente comercializada. No obstante, su similitud estructural con benzbromarona (con idéntica estructura química excepto en dos radicales de yodo que en el caso de benzbromarona son de bromo), hace que no pueda descartarse que presente el mismo perfil hepatotóxico de benzbromarona. A ello se suma el que la presencia de yodo en su molécula puede dar lugar a la aparición de trastornos tiroideos.

Dado que benzbromarona y benziodarona son los únicos agentes uricosúricos disponibles en España, y tras consultar con expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Sociedad Española de Nefrología (SENEFRO), el CSMH ha considerado que, a pesar de su perfil de seguridad, es necesario mantenerla disponibilidad de benzbromarona para un grupo reducido de pacientes en los que es estrictamente necesario el tratamiento y no es posible utilizar el alopurinol.

Como consecuencia, la AEMPS, teniendo en cuenta el dictamen del CSMH y considerando la opinión de la SER, la SENEFRO y los laboratorios farmacéuticos involucrados, ha resuelto lo siguiente:

Suspender la comercialización tanto de benziodarona como de las asociaciones a dosis fijas de benzbromarona y alopurinol por presentar un balance beneficio/riesgo desfavorable

Mantener comercializada benzbromarona como monofármaco bajo estrictas condiciones de uso:

Su utilización está indicada únicamente en pacientes que no respondan o no toleren el tratamiento con alopurinol en alguna de las siguientes situaciones):

- Pacientes con gota severa (gota poliarticular o gota tofácea) en los que es imprescindible el control de la hiperuricemia.
- Hiperuricemia en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min.
- Hiperuricemia en pacientes con trasplante renal.
- La especialidad farmacéutica pasa a catalogarse como especialidad de Diagnóstico Hospitalario, debiendo realizar la primera prescripción un

médico especialista en reumatología o nefrología, estableciéndose la indicación mediante el correspondiente informe clínico.

- Es necesario que el médico vigile estrechamente la función hepática del paciente durante el tratamiento, realizando controles periódicos de transaminasas y advirtiéndolo al paciente que, ante la aparición de cualquier síntoma o signo clínico sugerente de daño hepático, interrumpa la medicación y acuda a la consulta.
- Se aconseja solicitar el consentimiento informado del paciente antes de comenzar el tratamiento con benzbromarona.

Para evitar posibles inconvenientes para los pacientes y disponer del tiempo necesario para los cambios de tratamiento, tanto benziodarona como las asociaciones de benzbromarona con alopurinol, podrán estar disponibles en las farmacias hasta el 30 de abril de 2004, fecha a partir de la cual no se podrán prescribir ni dispensar especialidades farmacéuticas con benziodarona o con la asociación benzbromarona y alopurinol. La AEMPS recomienda, por tanto, que se proceda a evaluar durante este periodo de tiempo el tratamiento de los pacientes con benziodarona o benzbromarona+alopurinol. En caso de que se juzgue que el tratamiento no puede sustituirse por alopurinol, deberá remitirse al paciente al especialista en reumatología/nefrología para la actualización del tratamiento.

La ficha técnica y prospecto actualizados de Urinorm® y esta nota informativa están disponibles en:

<http://ww1.msc.es/agemed/csmh/notas/urinorm.asp>

Restricción de las indicaciones terapéuticas de la terapia hormonal de sustitución (23 de enero de 2004)

2.3.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, siguiendo las recomendaciones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, ha decidido modificar las condiciones de autorización de todas las especialidades farmacéuticas que contienen terapia hormonal de sustitución (THS) sobre la base de las siguientes conclusiones:

- El balance beneficio/riesgo de la THS es favorable para el tratamiento de los síntomas climatéricos que afecten negativamente a la calidad de vida, siempre que se utilice la dosis mínima efectiva durante el tiempo de tratamiento más corto posible.
- El balance beneficio/riesgo de la THS se considera desfavorable para la prevención de osteoporosis como tratamiento de primera línea a largo plazo.
- En mujeres sin sintomatología, no está justificado el tratamiento con THS.

La información de todos los medicamentos de terapia hormonal de sustitución se está modificando para reflejar estas recomendaciones, similares a las adoptadas en el resto de países europeos.

FUNDAMENTO CIENTÍFICO

El Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia del Comité de Especialidades Farmacéuticas (Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos) y otros grupos europeos donde están representados todos los países de la Unión han revisado en varias ocasiones los datos de seguridad de la THS, acordando a finales de 2002 la información mínima que debían de contener todas las fichas técnicas de productos de THS, donde se incluía información sobre el riesgo de cáncer de mama, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y cáncer de ovario.

Recientemente, y a raíz de los nuevos estudios publicados acerca de la seguridad de la terapia hormonal de sustitución, se han analizado nuevamente los riesgos y beneficios a largo plazo de la THS en sus indicaciones autorizadas. Esta revisión ha contemplado los resultados obtenidos recientemente en los estudios "Women's Health Initiative Trial (WHI)"^{1,2,3,4,5,6} y "Million Women Study (MWS)"⁷.

Cáncer de mama y endometrio

Los resultados del WHI confirman un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres tratadas con terapia hormonal combinada continua (estrógenos y progestágenos). Este incremento de riesgo es mayor conforme aumenta la duración de tratamiento, pudiendo estar su diagnóstico dificultado por el aumento de la densidad mamaria que produce el tratamiento hormonal.

El estudio observacional "Million Women Study7" ha examinado los efectos de distintos tipos de THS y tibolona sobre la incidencia de cáncer de mama en aproximadamente un millón de mujeres postmenopáusicas en el Reino Unido. Este estudio confirma el incremento en el riesgo de cáncer de mama asociado a los estrógenos en monoterapia (RR=1,30 vs no uso) descrito previamente e indica que el incremento de riesgo asociado con el uso de THS combinada estrógeno+progestágeno (tanto en régimen continuo como secuencial) es sustancialmente superior (RR=2,00 vs no uso). Tibolona también incrementa significativamente el riesgo de cáncer de mama, pero en menor magnitud que la THS combinada (RR=1,45 vs no uso).

Para todas las preparaciones, el incremento del riesgo depende de la duración del tratamiento y comienza a disminuir cuando la THS se retira, siendo evidente al primer año, llegando al nivel de riesgo de mujeres que nunca han utilizado THS a los 5 años de suspender el tratamiento. Los datos

actualmente disponibles no sugieren diferencias en el riesgo de cáncer de mama entre diferentes regímenes o vías de administración. El número estimado de casos adicionales de cáncer de mama después de 5 o 10 años de uso de THS combinada (estrógenos y progestágenos) se muestra en la siguiente tabla. La estimación resultó casi idéntica en el MWS y en el WHI.

Los estudios disponibles aportan suficiente evidencia sobre el incremento del riesgo de cáncer de mama y, para estrógenos solos, también de cáncer de endometrio. Este incremento de riesgo es dependiente de la duración de tratamiento. Para la THS combinada, el MWS ha mostrado que el incremento del riesgo de cáncer de mama es superior al observado para productos que contienen únicamente estrógenos, aunque la THS combinada reduce y puede evitar el aumento del riesgo de cáncer de endometrio asociado a la THS con estrógenos solos. Se desconoce si tibolona aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, ya que no se dispone de datos.

Otros riesgos

No se dispone de datos que apoyen un efecto beneficioso de la THS sobre la enfermedad cardiovascular, habiéndose observado por el contrario un incremento del riesgo de infarto agudo de miocardio (para la terapia combinada), tromboembolismo venoso (TEV), especialmente en el primer año de uso, y de infarto cerebral isquémico. El riesgo absoluto de embolismo pulmonar estimado, es de 2 casos adicionales para mujeres de 50-59 años que usan THS durante cinco años y de 4 casos adicionales para mujeres de 60 a 69 años de edad. Los casos adicionales estimados de accidente cerebrovascular de tipo isquémico es de 1 caso para mujeres de 50-59 años que usan THS durante cinco años y de 4 casos adicionales para mujeres de 60 a 69 años de edad. Para la mayoría de estas condiciones el riesgo basal aumenta con la edad, aumentando por lo tanto el riesgo de forma global

Tabla.

Efecto de la THS combinada y con estrógenos solos en la incidencia acumulada de cáncer de mama y de endometrio (aproximación obtenida a partir de los datos del estudio MWS y datos externos)

Tipo de Cáncer:	Mama	Endometrio
Número de casos esperados de cáncer por 1000 mujeres sin THS*	32	5
Número de casos adicionales estimados por 1000 mujeres con THS, según duración de tto*		
Estrógenos solos		
< 5 años	1,5	4
5-10 años	4	10
Estrógenos+progestagenos		
< 5 años	6	19
5-10 años	0	< 2**

(*) entre 50 y 65 años. (**) Pueden existir diferencias en el riesgo de cáncer de endometrio entre la pauta de administración secuencial o continua.

con la duración del tratamiento. Además, la THS no ha mostrado un efecto beneficioso sobre la función cognitiva y la terapia combinada podría incrementar el riesgo de demencia en la senectud.

Beneficios

Los beneficios de la THS incluyen el alivio efectivo de los síntomas de la menopausia y la prevención de la osteoporosis y las fracturas. Las estimaciones procedentes del estudio WHI indican que después de 5 años de tratamiento con THS, se puede evitar 1 fractura de cadera por cada 1000 mujeres menores de 70 años y 8 fracturas en el caso de mujeres de edades comprendidas entre 70 y 79 años. También se ha observado que la THS reduce el riesgo de cáncer colorrectal.

Relación beneficio-riesgo

A pesar de la efectividad de la THS en la prevención de osteoporosis, el riesgo para su uso a largo plazo hace que la THS no deba contemplarse como terapia de primera línea en la prevención de osteoporosis.

En relación con el tratamiento de los síntomas climatéricos que afectan negativamente la calidad de vida de las pacientes, el beneficio supera a los riesgos, siempre que el tratamiento se mantenga el menor tiempo posible y se administre a las dosis más bajas con las que se obtenga eficacia. Los ensayos clínicos no han demostrado ningún beneficio sobre la prevención de la enfermedad coronaria ni sobre la capacidad cognitiva.

¿A QUÉ PRODUCTOS AFECTA ESTA INFORMACIÓN?

Esta información afecta a todos los productos de terapia hormonal de sustitución, es decir, aquellos que contienen solo estrógenos o estrógenos y progestágenos, y también a tibolona, independientemente de la forma y vía de administración.

RECOMENDACIONES PARA LOS MÉDICOS PRESCRIPTORES

Con los datos disponibles, no existen argumentos para recomendar un tipo específico de THS. La elección del preparado deberá de realizarse de forma individual para cada paciente.

Tratamiento a corto plazo de los síntomas climatéricos

El resultado de esta revisión no tiene ninguna implicación para las mujeres que están utilizando la THS para el tratamiento a corto plazo de los síntomas climatéricos ya que se considera que, para la mayoría de las mujeres, los beneficios superan los riesgos.

Se aconseja utilizar la dosis mínima efectiva durante el tiempo más corto posible. La decisión de iniciar el tratamiento con THS deberá de realizarse de forma individualizada, habiendo informado adecuadamente a las mujeres.

El tratamiento deberá de ser revisado al menos anualmente, teniendo en consideración los nuevos conocimientos científicos y cualquier cambio en el estado de salud de la mujer, especialmente aquellos que puedan predisponer a la paciente a la aparición de cáncer de mama, endometrio u ovario, tromboembolismo venoso, enfermedad coronaria, accidente cerebral isquémico o deterioro de la capacidad cognitiva.

Prevención de la osteoporosis

La THS no se debe de considerar como terapia de primera línea a largo plazo para la prevención de fracturas asociadas a osteoporosis.

La THS se mantiene como una opción para mujeres postmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas que no respondan o no toleren otros tratamientos alternativos para la prevención de osteoporosis o en las que los tratamientos alternativos no estén indicados. En estos casos, deben de valorarse minuciosamente los posibles beneficios frente a los riesgos potenciales antes de comenzar el tratamiento.

Esta nueva información no implica ningún cambio urgente del tratamiento, pero en las mujeres que reciben tratamiento a largo plazo con THS, éste deberá revisarse en su próxima consulta médica y el médico deberá valorar un tratamiento alternativo.

Otras indicaciones terapéuticas

La THS no se deberá utilizar para otras indicaciones.

Bibliografía

1. WHI. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288:321-33
2. WHIMS. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. JAMA 2003; 289:2651-62
3. WHIMS. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. JAMA 2003; 289:2663-72
4. WHI Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. JAMA 2003; 289:3243-53
5. WHI. Effects of estrogen plus progestin on risk fracture and bone mineral density. JAMA 2003;290:1729-38
6. WHI Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. JAMA 2003;290:1739-48
7. MWS Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. Lancet 2003;362:419-27.

Esta nota informativa está disponible en http://ww1.msc.es/agemed/csmh/notas/THS_restriccion-enero04.asp

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado.**
- **Para todos los medicamentos:**
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa y hospitalización o prolongación de ésta.
 - Reacciones adversas que no se halle descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.



BOLETÍN INFORMATIVO
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7813 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)
Dep. Legal: M-17811-1993



Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios
CONSEJERÍA DE SANIDAD Y CONSUMO

Comunidad de Madrid



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Agencia Española de
Medicamentos y
Productos sanitarios