Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 10, n.º 3 • mayo - junio 2012

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Denosumab (Δ Prolia®): riesgos de un nuevo anticuerpo monoclonal
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS
- Qué se debe notificar

Denosumab (Δ Prolia®): riesgos de un nuevo anticuerpo monoclonal

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al ligando del receptor RANK de la superficie de los osteoclastos e inhibe su formación, función y supervivencia. La inhibición de los osteoclastos se traduce en una disminución de la resorción ósea.

El denosumab (Prolia®) ha sido comercializado recientemente en Europa para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con alto riesgo de fracturas. Se administra por vía subcutánea a dosis de 60 mg cada 6 meses.[1]

Los datos sobre la eficacia y la seguridad del denosumab en la prevención de fracturas en la osteoporosis postmenopáusica proceden del ensayo clínico FREEDOM, que ha sido motivo de fuertes críticas metodológicas.[2] En nuestro medio, se ha evaluado el denosumab y se considera que no supone un avance terapéutico en ninguna de las dos indicaciones aprobadas,[3] y que su uso se debería reservar como alternativa a los bifosfonatos, teniendo en cuenta los factores de riesgo de fracturas y las comorbididades asociadas en cada paciente.[4]

Los efectos adversos del denosumab son numerosos.[5] Los más frecuentes incluyen infecciones urinarias, infecciones respiratorias altas, dolor lumbar, estreñimiento, erupción cutánea y dolor en las extremidades.[6,7] También se han descrito infecciones cutáneas graves que han requerido ingreso, sobre todo celulitis.[5] Se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones profundas (endocarditis, artritis) y neoplasias. También se han asociado otros posibles efectos indeseados como pancreatitis y cataratas.[5-7]

No se conoce si la inhibición prolongada de la remodelación ósea producida por el medicamento puede debilitar el hueso y dar lugar a osteonecrosis maxilar, fracturas atípicas y retraso en la consolidación de fracturas, tal como se ha descrito con los bifosfonatos. Una extensión a 5 años del ensayo FREEDOM no permite establecer datos comparativos de seguridad a más largo plazo con placebo porque durante el cuarto y quinto año todos los pacientes recibieron denosumab. Sin embargo, ya se detectaron casos de osteonecrosis maxilar. Respecto a los efectos a largo plazo del denosumab, también hay preocupación en relación con los posibles efectos sobre la inmunidad, porque el ligando del receptor RANK también se expresa en las células inmunitarias.

El denosumab está contraindicado en pacientes que presentan hipocalcemia, de manera que hay que corregir la hipocalcemia con una ingesta adecuada de calcio y vitamina D antes de iniciar el tratamiento con denosumab. Los pacientes con insuficiencia renal grave o sometidos a diálisis tienen mayor riesgo de presentar hipocalcemia. Aunque se describe como

un efecto adverso raro,[1] ya se ha publicado algún caso de hipocalcemia grave con su uso en la práctica habitual.[8] Por tanto, se deben vigilar las concentraciones de calcio en los pacientes tratados con denosumab.

Hasta junio de 2012, en la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia se han reunido 15 notificaciones de sospecha de reacciones adversas por denosumab. En todos los casos se trataba de mujeres, con una mediana de edad de 71 años (mínimo 55 – máximo 85) tratadas con dosis de 60 mg. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue la hipocalcemia grave (4 casos), que se recuperó con suplementos de calcio y vitamina D; dos de ellos en pacientes con insuficiencia renal grave. También destacan dos casos de osteonecrosis maxilar en mujeres que previamente habían recibido tratamiento con bifosfonatos. El resto de casos notificados son: una reacción anafiláctica, un dolor muscular con astenia y malestar general, una conjuntivitis con fiebre y tos, una epistaxis, un trastorno cutáneo, un caso de infección urinaria, un caso de dolor de extremidad, y un caso de disminución de la razón normalizada internacional sin complicaciones trombóticas por interacción con acenocumarol.

Conclusiones

El denosumab es un nuevo anticuerpo monoclonal que ha mostrado una eficacia de relevancia clínica limitada en la prevención de fracturas, tanto en las mujeres con osteoporosis postmenopáusica como en los hombres en tratamiento hormonal supresor por cáncer de próstata. No se dispone de datos comparativos directos de eficacia en la prevención de fracturas con los bifosfonatos.

Se han descrito efectos adversos potencialmente graves, como la hipocalcemia y las infecciones y neoplasias relacionadas con su efecto inmunosupresor; además, hay mucha incertidumbre sobre sus efectos a largo plazo.

Se recomienda limitar su uso y, ante la sospecha de una reacción adversa, notificar el caso en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Prolia®. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf. Consultado 9 de julio de 2012
2. Erviti López J. Denosumab en fracturas osteoporóticas. Lectura crítica del ensayo FREEDOM. Bol Inf Farmacoter Navarra 2012;20:1-8.
3. Denosumab en el tractament de l'osteoporosi en dones postmenopàusiques i de la pèrdua òssia associada amb la supressió hormonal en homes amb càncer de pròstata. Comitè d'avaluació de nous medicaments de l'ICS. Octubre de 2011. Disponible en: www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/denosumab.htm Consultado 9 de julio de 2012
4. Novedades terapéuticas 2011 (II). Butlletí d'informació terapèutica 2011;22:56-8.
5. Denosumab (Prolia). Peu d'efficacité en termes de fractures, beaucoup trop de risques. Rev Prescrire 2011;31:168-72.
6. Denosumab for postmenopausal osteoporosis? Drug Ther Bull 2012:50:6-8.
7. Denosumab (Prolia) for postmenopausal osteoporosis. Med Lett Drugs Ther 2010;52:81.
8. Barrasa Rodríguez MC, Ulla Anes M, Pérez Rojas F, García Melcón G. Hipocalcemia grave secundaria a denosumab. Med Clin (Barc) 2012;139:227-8.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:
http://www20.gencat.cat

Brivudina (Brinix®, Nervinex®, Nervol®): riesgo de interacción mortal en combinación con 5-fluoropirimidinas, recordatorio de las contraindicaciones de uso

En una nota informativa de junio pasado, la AEMPS recordaba que la administración de brivudina está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos que reciban quimioterapia antineoplásica, especialmente del grupo de las 5-fluoropirimidinas. La brivudina está indicada en el tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes.

La administración concomitante de brivudina y las 5-fluoropirimidinas, especialmente el 5-fluorouracilo y sus profármacos (capecitabina, floxuridina y tegafur) y la combinación de medicamentos que contengan estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas como la flucitosina se asocia a un riesgo de interacción potencialmente mortal. Aunque esta interacción es bien conocida y consta en la ficha técnica y en el prospecto de los medicamentos que contienen brivudina, recientemente se ha notificado en el Centro Andaluz de Farmacovigilancia un caso mortal de un paciente que recibió 5-fluorouracilo tres días después de acabar el tratamiento con brivudina para un herpes zóster. Tras revisar las notificaciones de sospechas de reacciones adversas en España y en Europa, se han identificado 29 casos de pacientes que recibieron brivudina y alguna 5-fuoropirimidina de manera concomitante, 23 de los cuales fueron mortales. La AEMPS recuerda las contraindicaciones y las precauciones de uso:

- La administración de brivudina está contraindicada en pacientes que reciben 5-fluoropirimidinas.
- Se debe separar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la finalización del tratamiento con brivudina y el inicio de una 5-fluoropirimidina. Hay que hacer monitorización de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa en pacientes que han recibido brivudina y deban iniciar tratamiento con una 5-fluoropirimidina.
- En caso de que se administre brivudina con una fluoropirimidina hay que interrumpir el tratamiento, hospitalizar al paciente, prevenir las infecciones sistémicas y la deshidratación. La toxicidad más frecuente son náuseas, vómitos, diarrea y depresión de la médula ósea.

Encontrarán más información en:
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_07-2012.pdf

EMLA® crema (lidocaína y prilocaína) y riesgo de metahemoglobinemia

El 15 de junio pasado la AEMPS alertó del riesgo de metahemoglobinemia asociado al uso de EMLA® crema, una crema anestésica de uso tópico, aplicada en superficies extensas de la piel. En el Sistema Español de Farmacovigilancia se han notificado 11 casos de metahemoglobinemia en pacientes que se aplicaron EMLA® crema en zonas extensas de la piel, nueve de los cuales antes de una sesión de fotodepilación.

Dada la gravedad de los casos y el uso frecuente en nuestro medio de los anestésicos locales en la fotodepilación, la AEMPS recuerda que EMLA® crema es un medicamento de prescripción con receta médica, que en ocasiones en la fotodepilación se aplica mediante un vendaje oclusivo y ello aumenta su absorción sistémica y el riesgo de metahemoglobinemia, y hay que evitar su uso concomitante con medicamentos que puedan aumentar los niveles de metahemoglobina (sulfonamidas, antimicrobianos, nitritos....). Es necesario que los profesionales sanitarios informen a los pacientes para que sigan las recomendaciones de uso.

Encontrarán más información en:
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_07-2012.pdf
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2012/docs/NI-MUH_FV_09-2012.pdf

Trimetazidina (Idaptan®): nuevas condiciones y restricciones de uso

La trimetazidina está indicada en el tratamiento sintomático adyuvante de la angina de pecho y en el tratamiento sintomático adyuvante del vértigo y de los acúfenos. El pasado 25 de junio la AEMPS informó sobre los resultados de la evaluación por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA de la relación beneficio-riesgo de la trimetazidina y de las nuevas condiciones de uso. Esta revisión ha sido motivada por la aparición de reacciones adversas neurológicas como el parkinsonismo, el síndrome de piernas inquietas, temblores e inestabilidad de la marcha que en general desaparecen unos meses después de la retirada del medicamento. El CHMP considera que la relación beneficio-riesgo de la trimetazidina en el tratamiento del vértigo y de los acúfenos es desfavorable.

De acuerdo con esta evaluación, la AEMPS recomienda que no se utilice trimetazidina para el tratamiento del vértigo o de los acúfenos, el uso en la profilaxis de la angina de pecho debe ser como adyuvante a otros tratamientos de primera línea cuando el paciente no esté bien controlado o no los tolere, no se debe dar en pacientes con enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, temblor, síndrome de piernas inquietas y otras alteraciones del movimiento, ni tampoco en caso de insuficiencia renal grave. Hay que valorar otras alternativas de tratamiento en los pacientes que ya recibían trimetazidina y suspender el tratamiento en caso de que aparezca un trastorno del movimiento.

Encontrarán más información en:
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_11-2012.pdf

Qué se debe notificar

El objetivo principal del Programa de Tarjeta Amarilla es la identificación de reacciones adversas previamente desconocidas. Sin embargo, la notificación espontánea también es útil para caracterizar mejor problemas de seguridad de los medicamentos, aunque sean reacciones ya descritas. Por eso es conveniente notificar cualquier efecto indeseado pero es esencial que se notifiquen los siguientes:

- Todas las sospechas de **reacciones desconocidas o inesperadas.**
- Todas las sospechas de **reacciones graves** o **mortales**, las que **requieran ingreso hospitalario o alarguen la estancia hospitalaria**, las que tengan **efectos irreversibles**, y las que sean **malformaciones congénitas.**
- Todas las sospechas de reacciones en pacientes tratados con **fármacos de reciente introducción** en terapéutica, identificados con el triángulo amarillo, como los incluidos en el cuadro adjunto.

Fármacos comercializados en España en los últimos años

agomelatina (Thimanax®, Valdoxan®) – antidepresivo melatoninérgico y antagonista de 5-HT_{2c}

aliskireno (Rasilez®, Rasilez HTC®, Riprazo®) – antihipertensivo inhibidor de la renina

anesapina (Sycrest®) – antipsicótico antagonista de los receptores D2 y 5-HT_{2A}

apixabán (Eliquis®) – antitrombótico inhibidor reversible del factor Xa

azacitidina (Vidaza®) – antineoplásico análogo de la pirimidina para la leucemia

bazedoxifeno (Conbriza®) – modulador selectivo de los receptores estrogénicos para la osteoporosis postmenopáusica

belimumab (Benlysta®) – anticuerpo monoclonal humano, inmunosupresor selectivo para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico

bendamustina (Levact®) – antineoplásico alquilante para la leucemia linfocítica crónica

bilastina (Bilaxten®, Ibis®, Obalix®) – antihistamínico para el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica y la urticaria

boceprevir (Victrelis®) – antivírico inhibidor de la proteasa para la hepatitis C

canakinumab (Ilaris®) – inhibidor de la interleucina para los síndromes asociados a las criopirinas (CAPS)

ciclesonida (Alvesco®) – corticoide inhalado para el tratamiento del asma

cilostazol (Equistol®, Pletal®) – antitrombótico antiagregante plaquetario para el tratamiento de la claudicación intermitente

colesevelam (Cholestagel®) – hipolipemiante para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria

dabigatrán (Pradaxa®) – anticoagulante oral inhibidor de la trombina para la profilaxis de episodios tromboembólicos

denosumab (Prolia®) – anticuerpo monoclonal humano para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica

dronedarona (Multaq®) – antiarrítmico para la fibrilación auricular

eltrombopag (Revolade®) – antihemorrágico para el tratamiento de la púrpura trombopénica idiopática (PTI)

eslicarbacepina (Zebinix®) – antiepiléptico para el tratamiento adyuvante de las convulsiones

exenatida (Byetta®) – antidiabético agonista del DLP1 para la diabetes tipo II

febuxostat (Adenuric®) – antigotoso inhibidor de la producción de ácido úrico

fingolimod (Gilenya®) – inmunosupresor selectivo para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente-remitente

gefitinib (Iressa®) – antineoplásico para el cáncer de pulmón no microcítico

golimumab (Simponi®) – anticuerpo anti TNF alfa para la artritis reumatoide

indacaterol (Onbrez®, Oslif®) – agonista beta2 adrenérgico de larga duración para la EPOC

lacosamida (Vimpat®) – antiepiléptico

laropiprant (Tredaptive®) – antagonista de prostanglandinas en combinación con ácido nicotínico para el tratamiento de las dislipemias

linagliptina (Trajenta®) – hipoglucemiante inhibidor de la DPP-4 para la diabetes

liraglutida (Victoza®) – antidiabético análogo de la GLP1 para la diabetes tipo II

pitavastatina (Alipza®, Livazo®) – estatina para el tratamiento de la hipercolesterolemia

prasugrel (Efient®) – antiagregante plaquetario para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos

ranolazina (Ranexa®) – antianginoso para el tratamiento de segunda línea de la angina estable

retigabina (Trobalt®) – antiepiléptico

rivaroxabán (Xarelto®) – antitrombótico inhibidor selectivo del factor Xa para la prevención de la ETEV

roflumilast (Daxas®, Libertek®) – antiinflamatorio inhibidor de la PDE4 para el tratamiento de la EPOC

saxagliptina (Onglyza®) – hipoglucemiante inhibidor de la DPP-4 para la diabetes

silodosina (Silodyx®, Urorec®) – adrenérgico alfa antagonista para la hipertrofia prostática

sitagliptina (Efficib®, Januvia®) – hipoglucemiante inhibidor de la DPP-4 para la diabetes

tolvaptán (Samsca®) – antagonista de la vasopresina para el tratamiento de la hiponatremia secundaria a SIADH

tapentadol (Palexia®) – analgésico opiáceo para el tratamiento del dolor

telaprevir (Incivo®) – antiviral inhibidor de la proteasa para la hepatitis C

ticagrelor (Brilique®, Possia®) – antiagregante plaquetario antagonista del ADP para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos

vildagliptina (Galvus®) – hipoglucemiante inhibidor de la DPP-4 para la diabetes

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Carles Constante.

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

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

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

http://medicaments.gencat.cat