

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 2, n.º 3 • maig - juny 2004



Generalitat de Catalunya  
Departament  
de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Risc d'ictus en pacients amb demència tractats amb olanzapina o risperidona
- V Jornades de Farmacovigilància

## Risc d'ictus en pacients amb demència tractats amb olanzapina o risperidona ■

El passat mes de març, l'Agència Europea del Medicament (EMA) i l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) van alertar sobre un augment del risc d'accidents vasculars cerebrals (AVC) en pacients amb demència tractats amb olanzapina (Zyprexa<sup>®</sup>)<sup>1,2</sup> o risperidona (Risperdal<sup>®</sup>).<sup>2</sup> L'olanzapina no està autoritzada per al tractament de la psicosi o trastorns de conducta associats a demència, mentre que a Espanya la risperidona sí que ho està.

En els assaigs clínics controlats amb placebo en més de 1.600 pacients d'edat avançada l'**olanzapina** no s'ha mostrat eficaç en el tractament dels trastorns del comportament associats a demència. En canvi, s'hi va observar un increment de mortalitat en els pacients tractats amb olanzapina (3,5%) respecte dels tractats amb placebo (1,5%), i un increment del risc d'AVC de gairebé 3 vegades (1,3% vs 0,4%, respectivament). L'augment de la mortalitat no es va associar amb la durada del tractament ni amb la dosi administrada; tampoc no es van identificar d'altres factors de risc. Pel que fa al risc d'AVC, aquest

va ser superior en els pacients de més de 75 anys i en els diagnosticats de demència vascular o mixta.

En els assaigs clínics amb **risperidona** en pacients amb demència i trastorns psicòtics o de conducta també s'hi va observar un increment del risc d'AVC, tot i que no es va observar un augment de la mortalitat. Per aquest motiu, el Comitè de Seguretat de Medicaments d'Ús Humà de l'AEMPS, després de reavaluar la relació benefici-risc de la risperidona en aquesta indicació, va concloure que aquesta només és favorable en el tractament simptomàtic d'episodis greus d'agressivitat o de quadres psicòtics greus que no responen a d'altres mesures i per als que s'hagin descartat altres causes, mantenint el tractament durant el mínim temps possible.<sup>3</sup>

Segons la nota informativa de l'AEMPS, les dades procedents de sis assaigs clínics controlats amb placebo de 12 setmanes de durada en pacients de més de 65 anys amb demència, mostren un increment del risc d'AVC en els pacients tractats amb risperidona (3,3%) respecte dels tractats amb placebo (1,2%; RR=3 [IC 95% 1,3-7,5]). El mecanisme etiopatogènic es desconeix; no s'ha identificat cap factor de risc, ni s'ha vist relació amb la durada ni amb el tipus de demència.<sup>3</sup>

Altres agències reguladores també han revisat les dades procedents dels assaigs clínics amb risperidona en pacients amb demència per tal d'avaluar aquest risc. En

una metaanàlisi feta per l'agència britànica (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) es van incloure els quatre assaigs clínics amb més nombre de pacients. Es va estimar que el risc absolut d'AVC associat al tractament amb risperidona era de 68,6 per 1.000 pacients-any (assumint una durada d'un any de tractament). D'aquesta manera, per cada 6,3 pacients tractats durant un any o per cada 37 tractats durant 8 a 12 setmanes s'observaria un cas d'AVC atribuïble a risperidona.<sup>4</sup> Val a dir que ni al Regne Unit ni a d'altres països europeus, com tampoc als Estats Units, la risperidona no té autoritzada la indicació de psicosi o trastorns de conducta associats a demència.

S'han publicat quatre assaigs clínics amb risperidona.<sup>5-8</sup> Només en un d'ells s'especifica el nombre de casos d'AVC en cadascun dels grups.<sup>5</sup> Pel que fa a l'eficàcia, en cap d'ells es van observar diferències significatives entre els dos grups en la variable principal, que va ser la puntuació en l'escala CMAI (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*)<sup>5</sup> i la taxa de resposta definida com a reducció de més del 30% o del 50% en la puntuació total de l'escala BEHAVE-AD (*Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*).<sup>6,7</sup> Es van trobar diferències significatives en algunes variables secundàries d'eficàcia, com la disminució de la puntuació d'algunes subescales respecte del basal, sobretot en les que avaluen l'agressivitat. Una revisió sistemàtica recent de quatre assaigs clínics amb risperidona i un amb olanzapina en el tractament dels símptomes psiquiàtrics i del comportament en pacients amb demència conclou que els antipsicòtics atípics no s'han mostrat més eficaços que els clàssics i s'associen a efectes adversos freqüents.<sup>9</sup>

## Conclusió

Recentment, s'ha descrit un augment del risc d'AVC en pacients d'edat avançada amb demència tractats amb risperidona o olanzapina. Atès que la seva eficàcia en aquesta indicació és escassa o nul·la, i que manca informació sobre el possible risc associat als antipsicòtics clàssics, sembla prudent evitar l'ús d'aquests fàrmacs en aquests pacients com a tractament de primera línia. Mentre s'esperen els resultats d'estudis en curs per avaluar la seva relació benefici-risc, cal recordar que l'olanzapina no està autoritzada en aquesta indicació, i per a la risperidona cal seguir les recomanacions de l'AEMPS recollides a la fitxa tècnica.

## Bibliografia

- 1 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA Public Statement on the safety of olanzapine (Zyprexa, Zyprexa Velotab). Doc Ref EMEA/CPMP/856/04/Final. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/o85604en.pdf>
- 2 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre olanzapina y risperidona. Ref 2004/03. 9 de marzo de 2004. [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont\\_olanzapina.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_olanzapina.htm)
- 3 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre risperidona. Ref 2004/04. 10 de mayo de 2004. [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont\\_risperidona.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_risperidona.htm)
- 4 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Summary of clinical trial data on cerebrovascular adverse events (CVAEs) in randomized clinical trials of risperidone conducted in patients with dementia. [http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/risperidoneclinicaltrialdata\\_final.pdf](http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/risperidoneclinicaltrialdata_final.pdf)
- 5 Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 134-43.
- 6 De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PLJ, Eriksson S, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioural symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53: 946-55.
- 7 Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 107-15.
- 8 Chan W, Lam LC, Choy CN, Leung VP, Li S, Chiu HF. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 1156-62.
- 9 Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. *BMJ* 2004; 329: 75-8. [http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint\\_abr/329/7457/75](http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint_abr/329/7457/75)

## V Jornades de Farmacovigilància

El Sistema Español de Farmacovigilancia celebrarà a Barcelona els dies 12 i 13 de novembre de 2004 les **V Jornades de Farmacovigilancia**, organitzades pel Departament

de Salut de la Generalitat de Catalunya, l'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios i la Fundació Institut Català de Farmacologia, amb la col·laboració de l'Hospital Vall d'Hebron.

El programa dissenyat pel Comitè Científic aborda importants aspectes de l'àmbit de la farmacovigilància i dels efectes indesitjats dels medicaments que seran tractats en tres taules rodones:

- Com millorar l'eficiència de la notificació espontània
- L'hepatotoxicitat induïda per medicaments
- Les hemorràgies digestives associades a l'ús de medicaments

Les Jornades estan dirigides a tots els professionals

sanitaris interessats en la farmacovigilància i en el coneixement de les reaccions adverses a medicaments.

Us animem a participar-hi activament, a través de la presentació de comunicacions lliures a les taules rodones (presentacions orals) o mitjançant la presentació de pòsters de comunicacions sobre temes relacionats amb la farmacovigilància o la farmacoepidemiologia.

## PROGRAMA

### Divendres, 12 de novembre

9:00 Acreditació i entrega de documentació

9:30 Inauguració oficial

10:00 Conferència inaugural  
Passat, present i perspectives de la Farmacovigilància a Espanya  
JOAN-RAMON LAPORTE

10:30 Descans. Cafè

11:00 Taula rodona 1. Com augmentar l'eficiència de la notificació espontània  
Moderador: CARMELO AGUIRRE

- Participació dels professionals sanitaris en el Programa de Targeta Groga. GLORIA CEREZA
- Obstacles per a la notificació des de l'assistència primària. JOSÉ MIGUEL BAENA
- Obstacles per a la notificació des del medi hospitalari. JESÚS RECIO
- Procediments de generació de senyals en el SEFV. CARMEN IBÁÑEZ
- Experiència del Grup de Treball de Farmacovigilància del CPMP. DOLORES MONTERO

13:00 Comunicacions lliures  
Moderador: JUAN RAMÓN CASTILLO

14:30 Dinar de treball

16:00 Taula rodona 2. Hepatotoxicitat  
Moderador: FRANCISCO J. DE ABAJO

- Medicaments retirats per hepatotoxicitat. ALFONSO CARVAJAL
- Registre d'hepatopaties associades a medicaments: 10 anys d'experiència. M<sup>a</sup> ISABEL LUCENA
- Hepatotoxicitat aguda greu: resultats d'un estudi cas-població. LUISA IBÁÑEZ
- Hepatotoxicitat per fàrmacs en la pràctica diària. MIQUEL BRUGUERA

17:30 Descans. Cafè

18:00 Comunicacions lliures  
Moderadora: NEUS RAMS

### Dissabte, 13 de novembre

9:30 Taula rodona 3. Hemorràgia digestiva  
Moderadora: DOLORS CAPELLÀ

- Hemorràgia digestiva: resultats d'un estudi de casos i controls. XAVIER VIDAL
- Polimorfismes genètics i hemorràgia digestiva. ADOLFO FIGUEIRAS
- Diferències en la percepció del risc per metges de diferents especialitats. JEAN-LOUIS MONTASTRUC

11:00 Descans. Cafè

11:30 Comunicacions lliures  
Moderador: MÁXIMO BARTOLOMÉ

13:00 Conferència de clausura  
(Pendent de confirmació)

13:30 Conclusions i clausura

## PONENTS I MODERADORS

Aguirre, Carmelo. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

Baena, José Miguel. ABS Dr. Carles Ribas

Bartolomé, Máximo. Centro de Farmacovigilancia de Aragón

Bruguera, Miquel. Hospital Clínic de Barcelona

Capellà, Dolors. Fundació Institut Català de Farmacologia.  
Universitat Autònoma de Barcelona

Carvajal, Alfonso. Instituto de Farmacoepidemiología. Universidad de Valladolid

Castillo, Juan Ramón. Centro Andaluz de Farmacovigilancia

Cereza, Gloria. Fundació Institut Català de Farmacologia

De Abajo, Francisco J. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Figueiras, Adolfo. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela

Ibáñez, Carmen. Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Ibáñez, Luisa. Fundació Institut Català de Farmacologia

Laporte, Joan-Ramon. Fundació Institut Català de Farmacologia. Universitat Autònoma de Barcelona

Lucena, M<sup>a</sup> Isabel. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico de Málaga

Montastruc, Jean-Louis. Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament

Montero, Dolores. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Rams, Neus. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya

Recio, Jesús. Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron

Vidal, Xavier. Fundació Institut Català de Farmacologia

## COMITÈ CIENTÍFIC

**Presidenta:** Consuelo Pedrós

**Secretària:** Dolors Capellà

**Vocals:** Carmelo Aguirre, Alfonso Carvajal, Juan Ramón Castillo, Albert Figueras, José F. Horga, Carmen Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Mariano Madurga, Alfonso Moreno, Neus Rams

## COMITÈ ORGANITZADOR

**President:** Joan Serra

**Secretària:** Neus Rams

**Vocals:** Maite Alay, Humbelina Aranda, M<sup>a</sup> José Gaspar, Emili Gómez, Núria Llistar, Albert Navarro, Consuelo Pedrós

Per a inscripcions, forma de pagament de la quota d'inscripció i presentació de comunicacions, podeu contactar amb:

- Fundació Institut Català de Farmacologia  
P.Vall d'Hebron 119-129, 08034 Barcelona  
Tel. 34 – 93 428 30 29, 93 428 31 76  
Fax 34 – 93 489 41 09  
e-mail [hag@icf.uab.es](mailto:hag@icf.uab.es)  
Web <http://www.icf.uab.es>
- Secretaria Tècnica de les Jornades: Suport Serveis  
C/ Calvet 30-32, 08021 Barcelona  
Tel. 34 – 93 201 75 71. Fax 34 – 93 201 97 89  
e-mail: [suport@suportserveis.es](mailto:suport@suportserveis.es)  
Web <http://www.suportserveis.es>

Seu de les Jornades: Saló d'Actes de l'Hospital Vall d'Hebron. P. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona

### Us resulta d'interès el Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya?

Trobareu una **enquesta** sobre el Butlletí a l'adreça <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/butfarma.htm>  
Les vostres respostes ens ajudaran a adequar millor el seu contingut a les vostres necessitats o interessos.

**També podeu enviar els vostres comentaris, preguntes o suggeriments sobre temes relacionats amb la farmacovigilància a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.net](mailto:farmacovigilancia@gencat.net)**

Una selecció dels comentaris rebuts es publicarà periòdicament en una secció del Butlletí oberta als lectors.

**Director** Rafael Manzanera López. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

**Comitè editorial** Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M<sup>a</sup> José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

**Subscripcions:** Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. [www.icf.uab.es](http://www.icf.uab.es), o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.net](mailto:farmacovigilancia@gencat.net)

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