

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 12, núm. 4 • juliol - setembre 2014



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Priapisme associat a metilfenidat
- Risc d'osteonecrosi maxil·lar i d'hipocalcèmia per denosumab
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Priapisme associat a metilfenidat ■

El metilfenidat, un psicoestimulant amfetamínic, està comercialitzat en formulacions d'alliberament immediat (Medicebran[®], Rubifen[®]), modificat (Equasym[®], Medikinet[®]) o prolongat (Concerta[®], Metilfenidato Sandoz[®], Metilfenidato Tecnigen[®]), per al tractament del trastorn d'hiperactivitat per dèficit d'atenció (TDAH). El desembre de 2013 l'FDA va advertir del risc de priapisme en pacients tractats amb metilfenidat, i va anunciar la modificació de les fitxes tècniques i prospectes per tal d'incloure aquest risc i informar els pacients.¹ Recentment l'agència australiana se n'ha fet ressò.² A Espanya, les fitxes tècniques i prospectes d'aquests medicaments no recullen el risc de priapisme.

El priapisme és una erecció sostinguda del penis durant hores, sovint dolorosa, en absència d'estímul o desig sexual, que es pot presentar a qualsevol edat. La incidència anual a la població general és baixa, de 0,5-0,9 casos per 100.000 habitants. La forma més comú és el priapisme venós o isquèmic, que es caracteritza per una dificultat del drenatge venós dels cossos cavernosos del penis, de manera que l'erecció es manté i, en no arribar sang oxigenada als teixits, es produeix un estat d'isquèmia que causa un dolor intens. Si es manté, pot provocar la necrosi dels teixits i fibrosi dels cossos cavernosos de manera irreversible, la qual cosa pot dificultar, o fins i tot impedir, l'erecció; es tracta, doncs, d'una urgència mèdica. Acostuma a ser idiopàtic, però l'anèmia falciforme i altres discràsies hemàtiques, les síndromes neoplàstiques, determinades malalties neurològiques, meta-

bòliques i infeccions com la malària, així com diversos medicaments —antipsicòtics, antidepressius, antihipertensius, anticoagulants, bloquejadors alfa, agents erèctils vasoactius— i algunes substàncies psicoactives —alcohol, cocaïna, cànnabis—, també en poden ser la causa.³

En la revisió dels 15 casos de priapisme atribuït a metilfenidat i notificats a l'FDA entre 1997 i 2012, es va observar que l'edat mitjana dels pacients afectats era de 12,5 anys (des de 8 fins 33 anys, i dotze eren menors de 18 anys). En alguns pacients, el priapisme va aparèixer després d'augmentar la dosi de metilfenidat, però també quan la seva administració s'havia suspès temporalment durant breus períodes de temps, o quan s'havia deixat un període més llarg que l'habitual entre preses, o bé després de la suspensió del tractament. Cal destacar que dos dels pacients van requerir intervenció quirúrgica; un amb implantació d'una vàlvula de derivació i l'altre aspiració amb agulla del cos cavernós.¹

Una revisió recent ha identificat 5 casos publicats de priapisme associat a l'ús de metilfenidat.⁴ L'any 2004, es va publicar el primer cas de priapisme intermitent en un noi de 15 anys amb TDAH tractat amb metilfenidat d'alliberació sostinguda (Concerta[®]), que apareixia durant els períodes de descans del medicament, empitjorava en augmentar les dosis i es recuperava en prendre la dosi següent. Els autors destacaven les dificultats d'identificar el problema perquè al noi li va costar revelar-ho.⁵ Un altre cas similar va ser descrit a Canadà el 2006. Un noi de 16 anys, també en tractament amb metilfenidat d'alliberament prolongat, presentava priapisme de 24 hores de durada cada vegada que s'oblidava de prendre el medicament. El priapisme es resolva quan tornava a pren-

dre la medicació.⁶ En un altre cas, el priapisme va aparèixer un mes després de canviar metilfenidat d'alliberament immediat a prolongat en un noi de 15 anys.⁴ Més recentment, també associat a metilfenidat d'alliberació sostinguda, s'ha publicat el cas d'un nen de 12 anys amb ereccions recurrents (3 episodis al dia de curta durada) des de l'inici del tractament, que es van resoldre en retirar-lo. Cap d'ells no prenia altres medicaments, ni presentava altres causes de priapisme.⁷

En una altra publicació es descriuen ereccions intermitents (3 o 4 episodis diaris d'uns 45 minuts de durada) en un noi de 14 anys, als tres dies d'augmentar de 10 a 20 mg al dia el tractament amb metilfenidat d'alliberació immediata. En suspendre el tractament, la reacció va desaparèixer i no es va tornar a presentar en reiniciar el tractament amb metilfenidat d'alliberament sostingut.⁸

En vista del risc de priapisme amb metilfenidat, és possible que els professionals valorin la possibilitat de canviar el tractament dels pacients a atomoxetina, però cal tenir present que aquest medicament també està associat a un risc de priapisme en nens, adolescents i adults. Tanmateix, el risc de priapisme sembla ser més comú entre pacients que prenen atomoxetina que entre els tractats amb metilfenidat. Aquesta reacció adversa sí està inclosa a la fitxa tècnica d'atomoxetina (Strattera®).⁹

Cal informar els pacients que prenen metilfenidat del risc de priapisme i de la necessitat de reconèixer el problema i demanar atenció mèdica per evitar seqüeles a llarg termini, especialment els que encara no han arribat a la pubertat, i que poden no reconèixer els símptomes o bé sentir vergonya d'explicar-ho.

Fins ara no s'ha rebut cap cas de sospita de priapisme per metilfenidat al Sistema Espanyol de Farmacovigilància. Us recordem la importància de notificar

els casos que sospiteu al Centre de Farmacovigilància de Catalunya.

Conclusió

El priapisme és un efecte advers rar però greu que s'ha associat al metilfenidat. Seria convenient incloure aquest risc a les fitxes tècniques i prospectes dels medicaments que contenen metilfenidat.

Aquesta reacció adversa pot aparèixer amb preparacions d'alliberació immediata o sostinguda, amb increments de dosi o amb la retirada del tractament. Atès que pot causar lesions permanents si no és tractat de forma adequada, és important informar els pacients d'aquest risc i educar-los en identificar els seus símptomes, especialment als nens, adolescents i als pares o tutors. Així mateix, cal precaució si s'utilitza el metilfenidat en pacients amb altres malalties o medicaments que també puguin causar priapisme.

Bibliografia

1. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of rare risk of long-lasting erections in males taking methylphenidate ADHD medications and has approved label changes. Safety Announcement [12-17-2013] Disponible a: www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM378835.pdf Consultat 3 d'octubre de 2014.
2. Medicines Safety Update 2014;5(5):169. Methylphenidate and priapism. Disponible a: www.tga.gov.au/hp/msu-2014-10.htm Consultat 3 d'octubre de 2014.
3. Salonia A, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Vardi Y, et al; European Association of Urology. European Association of Urology Guidelines on Priapism. Eur Urol 2014;65:480-9.
4. Eiland LS, Bell EA, Erramoupe J. Priapism associated with the use of stimulant medications and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. Ann Pharmacother 2014; 48(10):1350-5.
5. Schwartz RH, Gil Rushton H. Stuttering priapism associated with withdrawal from sustained-release methylphenidate from sustained-release methylphenidate. J Pediatr 2004;144:675-6.
6. Canadian Adverse Reaction Newsletter 2006:16(3). Disponible a: www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v16n3-eng.php#a3 Consultat 3 d'octubre de 2014.
7. Kelly BD, Landon DJ, McGuinness D, Brady CM. Methylphenidate-induced erections in a prepubertal child. J Pediatr Urol 2013;9:e1-2.
8. Çakin-Memik N, Yildiz Ö, Sismanlar SG, Karakaya I. Priapism associated with methylphenidate: a case report. Turk J Pediatr 2010;52:430-4.
9. Fitxa tècnica de Strattera®. Disponible a: www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67660/FT_67660.pdf Consultat 3 d'octubre de 2014.

Risc d'osteonecrosi maxil·lar i d'hipocalcèmia per denosumab ■

El denosumab és un anticòs monoclonal d'administració per via subcutània que inhibeix la resorció òssia en unir-se al lligand del receptor RANK de la superfície dels osteoclasts. A dosis de 60 mg (Prolia®) està autoritzat per al tractament de l'osteoporosi en dones postmenopàusiques i en homes amb risc elevat de fractura, i per al tractament de la pèrdua òssia associada a la supressió hormonal en homes amb càncer de pròstata i alt risc de fractura. A dosis de 120 mg (Xgeva®) està indicat per a la prevenció d'esdeveniments relacionats amb l'esquelet (fractura patològica, radioteràpia òssia, compressió de medul·la espinal o cirurgia òssia) en adults amb metàstasis òssies de tumors sòlids.

En un butlletí anterior, l'any 2012 ja informàvem que entre els efectes adversos greus de denosumab s'havia descrit la hipocalcèmia. També comentàvem que no es coneixia si la inhibició prolongada de la remodelació òssia produïda pel medicament podia debilitar l'os i donar lloc a **osteonecrosi maxil·lar, fractures atípiques i retard en la consolidació de fractures**, tal com s'ha descrit amb els bifosfonats. Pel que fa a l'osteonecrosi, ja s'havien detectat casos en un estudi d'extensió a 5 anys de l'assaig clínic FREEDOM. Entre les notificacions de sospita de reaccions adverses que s'havien rebut al SEFV, destacàvem quatre casos d'hipocalcèmia greu i dos casos d'osteonecrosi maxil·lar en dones que prèviament havien rebut tractament amb bifosfonats.¹ Posteriorment s'han anat coneixent més dades sobre aquests riscos.

En els assaigs clínics en pacients amb **metàstasis òssies d'un tumor sòlid**, la incidència d'**osteonecrosi maxil·lar** (1,8%) i d'**hipocalcèmia** (9,3%) van ser més freqüents en els tractats amb denosumab que en els tractats amb àcid zoledrònic (1,3% i 4,7%, respectiva-

ment).² En una metanàlisi de 7 assaigs clínics amb un total de 8.963 pacients amb diferents tipus de tumors sòlids, la incidència global d'osteonecrosi maxil·lar en els tractats amb denosumab va ser d'1,7%.³ L'ús de denosumab es va associar a un augment del risc d'osteonecrosi maxil·lar, no significatiu en comparació dels bifosfonats (RR=1,48; IC95% 0,96-2,29) i significatiu comparat amb placebo (RR=16,28; IC95% 1,68-158,05). Els autors conclouen que, tot i que la incidència global és baixa, el risc és significatiu i cal estar atent a aquest efecte advers i vigilar els pacients amb càncer que reben denosumab. En una altra metanàlisi dels assaigs clínics dels mateixos autors, la incidència global d'hipocalcèmia en pacients amb càncer va ser de 5,2%.⁴ En comparació dels controls, l'ús de denosumab es va associar a un augment significatiu del risc d'hipocalcèmia (RR=1,9 per a tots els graus i RR=4,027 per als d'alt grau).

En el tractament de l'**osteoporosi postmenopàusica**, l'osteonecrosi maxil·lar és més rara. En l'estudi d'extensió de l'assaig FREEDOM es van descriure dos casos d'osteonecrosi maxil·lar en la cohort de 2.207 dones tractades amb 60 mg cada 6 mesos durant 2 anys (després d'haver rebut placebo els 3 anys previs),⁵ i després de 6 anys se'n van identificar sis casos d'osteonecrosi maxil·lar.⁶ Amb els bifosfonats, s'ha estimat una incidència d'osteonecrosi maxil·lar d'entre 1 de cada 10.000 i menys d'1 de cada 100.000 anys-pacient. En un estudi escocès amb 900.000 pacients, la incidència d'osteonecrosi maxil·lar associada a bifosfonats era d'un 4 per 100.000 anys-pacient.⁷

Tot i que els bifosfonats i el denosumab inhibeixen la resorció òssia per mecanismes diferents, els casos descrits suggereixen que l'osteonecrosi induïda per ambdós fàrmacs tindria unes característiques clíniques, radiològiques i histològiques similars.⁸

S'ha observat que la incidència d'osteonecrosi augmenta amb la durada del tractament amb denosumab a dosi de 120 mg; la incidència ajustada per pacient i any s'incrementa des d'un 1,1% el primer any de tractament, 3,7% el segon i 4,6% en anys posteriors. També s'han identificat altres **factores de risc** que afavoreixen l'aparició d'osteonecrosi maxil·lar, com tractament previ amb bifosfonats, edat avançada, higiene bucal deficient, procediments dentals invasius, presència de determinades comorbiditats (malaltia dental prèvia, anèmia, coagulopatia, infecció), hàbit tabàquic, diagnòstic de càncer amb lesions òssies i alguns tractaments concomitants (com quimioteràpia, medicaments biològics antiangiogènics, corticoides, radioteràpia de cap i coll).⁹

Arran d'aquestes noves dades sobre el risc d'osteonecrosi maxil·lar i d'hipocalcèmia per denosumab, el passat mes de setembre l'AEMPS va recomanar als professionals sanitaris que adoptessin les mesures preventives necessàries per evitar-ne l'aparició:¹⁰

■ En relació amb el risc d'**osteonecrosi maxil·lar**, es recomana avaluar els factors de risc d'osteonecrosi abans d'iniciar el tractament amb denosumab, revisar i mantenir la higiene bucal a l'inici i durant el tractament, i evitar procediments dentals inva-

sius en pacients amb factors de risc durant el tractament. No s'ha d'iniciar el tractament amb denosumab en pacients amb malalties odontològiques que requereixin cirurgia o que no s'hagin recuperat encara d'una cirurgia maxil·lofacial prèvia.

■ Pel que fa a la **hipocalcèmia**, es recomana corregir la hipocalcèmia prèvia si n'hi hagués, i que els pacients rebin suplementes adequats de calci i vitamina D, sobretot els que pateixen una insuficiència renal greu o es troben en diàlisi. Cal fer un monitoratge dels nivells de calci a l'inici del tractament i dues setmanes després, i en cas que es presentin símptomes d'hipocalcèmia.

Pel que fa al possible risc de **fractura atípica**, en l'estudi d'extensió de l'assaig clínic FREEDOM en la prevenció de fractures en dones postmenopàusiques es van notificar dos casos confirmats de **fractura atípica de fèmur en pacients tractades amb denosumab** a dosis de 60 mg durant 2,5 anys. S'estima una incidència d'1 a 10 per 10.000 pacients tractades (calculada a partir dels dos casos en una cohort de 8.928 pacients tractades en el conjunt dels assaigs clínics amb el fàrmac). No es pot descartar un risc de fractura atípica en pacients tractats amb denosumab 120 mg.¹¹

Recentment s'han publicat alguns casos de fractura atípica de fèmur en pacients tractats amb denosumab.¹²⁻¹⁴ Totes eren dones entre 59 i 83 anys, i dues van presentar fractures bilaterals separades per un interval d'un i cinc anys, respectivament. Totes les pacients havien estat tractades prèviament amb bifosfonats, excepte una que no n'havia pres però tenia també insuficiència renal crònica. En tres pacients la fractura es va produir després d'una única dosi de denosumab. Les característiques de les fractures observades amb denosumab són similars a les fractures atípiques relacionades amb l'ús de bifosfonats durant períodes prolongats. Es recomana informar-ne als pacients i suspendre el tractament en cas de sospita de fractura atípica.

Bibliografia

1. Denosumab (Prolia®): riscos d'un nou anticòs monoclonal. Butll Farmacovigilància Catalunya 2012;10:9-10. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v10_n3.pdf Consultat 3 d'octubre de 2014.
2. Denosumab et métastases osseuses (XGEVA®). Pas mieux qu'un diphosphonate. Rev Prescrire 2012;32:174-6.
3. Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. Int J Clin Oncol 2014;19:403-10.
4. Qi WX, Lin F, He AN, Tang LN, Shen Z, Yao Y. Incidence and risk of denosumab-related hypocalcemia in cancer patients: a systematic review and pooled analysis of randomized controlled studies. Curr Med Res Opin 2013;29:1067-73.
5. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. J Bone Miner Res 2012;27:694-701.
6. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4483-92.
7. Costa J. Descans en el tractament amb bifosfonats: qui, quan i per quant temps. Butll Inf Ter 2014;25:21-29. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/arxiu/bit_v25_n04_2014.pdf Consultat 3 d'octubre de 2014.
8. Aghaloo TL, Dry SM, Mallya S, Tetradis S. Stage O osteonecrosis of the jaw in a

- patient on denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:702-16.
9. Denosumab: minimizing the risk of osteonecrosis of the jaw; monitoring for hypocalcaemia – updated recommendations. *Drug Safety Update* 2014;8(2):A2. Disponible a: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con457635.pdf> Consultat 3 d'octubre de 2014.
10. AEMPS. Denosumab (Prolia®, Xgeva®): riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia. Nota informativa MUH (FV) 13/2014, setembre 2014. Disponible a: www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_13-2014-Denosumab.htm Consultat 3 d'octubre de 2014. (Alerta farmàcia referència 2014084)

11. Denosumab 60 mg (Prolia): rare cases of atypical femoral fracture with long-term use. *Drug Safety Update* 2013;6(7):A1. Disponible a: www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con239417.pdf Consultat 3 d'octubre de 2014.
12. Khoo KS, Yong TY. Atypical femoral fracture in a patient treated with denosumab. *J Bone Miner Metab* 2014; juliol.
13. Schilcher J, Aspenberg P. Atypical fracture of the femur in a patient using denosumab – a case report. *Acta Orthopaedica* 2014;85:6-7.
14. Thompson RN, Armstrong CL, Heyburn G. Bilateral atypical femoral fractures in a patient prescribed denosumab – a case report. *Bone* 2014;61:44-47.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat_i_medicaments/alertes

■ Bromocriptina (Parlodel®) en la inhibició de la lactància: condicions d'ús

Arran de l'augment del nombre de notificacions de sospites de reaccions adverses greus cardiovasculars (infart de miocardi, accident vascular cerebral), neurològiques (convulsions) i psiquiàtriques (al·lucinacions, mania) associades a l'ús de bromocriptina com a inhibidor de la lactància, a Europa s'ha reavaluat la seva relació benefici-risc.

El passat mes de juliol l'Agència Espanyola del Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va informar que el balanç benefici-risc de la bromocriptina en la inhibició de la lactància es manté favorable mentre es respectin les següents condicions d'ús:

- S'ha d'emprar només quan estigui indicada la supressió de la lactància, i no de manera rutinària o per l'alleujament dels símptomes postpart (dolor o tensió mamària).
- No s'ha de donar en dones amb hipertensió no controlada, trastorns hipertensius de l'embaràs, hipertensió postpart, o amb antecedents cardiovasculars o psiquiàtrics greus.

- Cal controlar la pressió arterial mentre duri el tractament, sobretot els primers dies. Si es presenten hipertensió arterial, dolor toràcic, cefalea greu o mantinguda indicativa d'origen central, cal suspendre el tractament.

Trobareu més informació a:

www.aemps.gob.es (Alerta de seguretat 2014072)

■ Reactivació de l'hepatitis B secundària al tractament immunosupressor

També el juliol passat l'AEMPS va informar sobre la revisió de l'impacte clínic que suposa la reactivació del virus de l'hepatitis B (VHB) associada al tractament immunosupressor, quimioteràpia o agents citotòxics, duta a terme pel Comitè de Seguretat de Medicaments d'Ús Humà (CSMH) de l'AEMPS.

La reactivació del VHB associada a la teràpia immunosupressora és coneguda i es deu a un augment de la replicació del virus en pacients portadors inactius o que han tingut infeccions passades del VHB. Tot i que la reactivació es pot donar a l'inici o en qualsevol moment del tractament, és freqüent al final pel fenomen de reconstitució immunològica. Pot cursar des d'una forma asimptomàtica, fins a una hepatitis fulminant. Les dades suggereixen que la reactivació del VHB associada a rituximab és més freqüent que amb la quimioteràpia antineoplàstica. També dades recents indiquen que l'estudi del perfil serològic del pacient sobre la infecció VHB abans d'iniciar el tractament immunosupressor no es fa de forma rutinària. Es recorda que cal fer un cribratge del VHB abans d'iniciar un tractament quimioteràpic o immunosupressor.

Trobareu més informació a:

www.aemps.gob.es (Alerta de seguretat 2014075)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Roser Vallès.

Comitè editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Montserrat Garcia, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

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

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

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>