Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 10, núm. 3 • maig - juny 2012

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Denosumab (Δ Prolia®): riscos d'un nou anticòs monoclonal
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS
- Què cal notificar

Denosumab (Δ Prolia®): riscos d'un nou anticòs monoclonal

El denosumab és un anticòs monoclonal humà que s'uneix al lligand del receptor RANK de la superfície dels osteoclasts i inhibeix la seva formació, funció i supervivència. La inhibició dels osteoclasts es tradueix en una disminució de la resorció òssia.

El denosumab (Prolia®) ha estat comercialitzat recentment a Europa per al tractament de l'osteoporosi en dones postmenopàusiques amb risc elevat de fractures i per al tractament de la pèrdua òssia associada a la supressió hormonal en homes amb càncer de pròstata amb alt risc de fractures. S'administra per via subcutània a dosis de 60 mg cada 6 mesos.[1]

Les dades sobre l'eficàcia i la seguretat del denosumab en la prevenció de fractures en l'osteoporosi postmenopàusica provenen de l'assaig clínic FREEDOM, el qual ha estat motiu de fortes crítiques metodològiques.[2] Al nostre medi, s'ha avaluat el denosumab i es considera que no suposa un avenç terapèutic en cap de les dues indicacions aprovades,[3] i que el seu ús s'hauria de reservar com a alternativa als bifosfonats, tenint en compte els factors de risc de fractures i les comorbiditats associades en cada pacient.[4]

Els efectes adversos del denosumab són nombrosos.[5] Els més freqüents inclouen infeccions urinàries, infeccions respiratòries altes, dolor lumbar, restrenyiment, erupció cutània i dolor en les extremitats.[6,7] També s'han descrit infeccions cutànies greus que han requerit ingrés, sobretot cel·lulitis.[5] S'ha associat a una major incidència d'infeccions profundes (endocarditis, artritis) i neoplàsies. També s'han associat altres possibles efectes indesitjats com pancreatitis i cataractes.[5-7]

No es coneix si la inhibició prolongada de la remodelació òssia produïda pel medicament pot debilitar l'os i donar lloc a osteonecrosi maxil·lar, fractures atípiques i retard en la consolidació de fractures, tal com s'ha descrit per als bifosfonats. Una extensió a 5 anys de l'assaig FREEDOM no permet establir dades comparatives de seguretat a més llarg termini amb placebo perquè durant el quart i cinquè any tots els pacients van rebre denosumab. No obstant, ja es van detectar casos d'osteonecrosi maxil·lar. Respecte als efectes a llarg termini del denosumab, també hi ha preocupació en relació als possibles efectes sobre la immunitat, perquè el lligand del receptor RANK també s'expressa en les cèl·lules immunitàries.

El denosumab està contraindicat en malalts que presenten hipocalcèmia, de manera que cal corregir la hipocalcèmia amb una ingesta adequada de calci i vitamina D abans d'iniciar el tractament amb denosumab. Els pacients amb insuficiència renal greu o sotmesos a diàlisi tenen més risc de presentar hipo-

calcèmia. Tot i que es descriu com un efecte advers rar,[1] ja s'ha publicat algun cas d' hipocalcèmia greu amb el seu ús a la pràctica habitual.[8] Per tant, cal vigilar les concentracions de calci en els malalts tractats amb denosumab.

Fins a juny de 2012, a la base de dades FEDRA del Sistema Espanyol de Farmacovigilància s'han reunit 15 notificacions de sospita de reaccions adverses per denosumab. En tots els casos es tractava de dones, amb una mediana d'edat de 71 anys (mínim 55 – màxim 85) tractades amb dosis de 60 mg. La reacció adversa notificada amb més freqüència ha estat la hipocalcèmia greu (4 casos), que es va recuperar amb suplements de calci i vitamina D; dos d'ells en pacients amb insuficiència renal greu. També destaquen dos casos d'osteonecrosi maxil·lar en dones que prèviament havien rebut tractament amb bifosfonats. La resta de casos notificats són: una reacció anafilàctica, un dolor muscular amb astènia i malestar general, una conjuntivitis amb febre i tos, una epistaxis, un trastorn cutani, un cas d'infecció urinària, un cas de dolor d'extremitat, i un cas de disminució de la raó normalitzada internacional sense complicacions trombòtiques per interacció amb acenocumarol.

Conclusions

El denosumab és un nou anticòs monoclonal que ha mostrat una eficàcia de rellevància clínica limitada en la prevenció de fractures, tant en les dones amb osteoporosi postmenopàusica com en els homes en tractament hormonal supressor per càncer de pròstata. No es disposa de dades comparatives directes d'eficàcia en la prevenció de fractures amb els bifosfonats.

S'han descrit efectes adversos potencialment greus, com la hipocalcèmia i les infeccions i neoplàsies relacionades amb el seu efecte immunosupressor; a més, hi ha molta incertesa sobre els seus efectes a llarg termini.

Es recomana limitar el seu ús i, davant la sospita d'una reacció adversa, notificar el cas al Centre de Farmacovigilància de Catalunya.

Bibliografia

1. Fitxa tècnica de Prolia®. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf. Consultat 9 de juliol 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 a: www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/denosumab.htm Consultat 9 de juliol de 2012
4. Novetats terapèutiques 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, et al. Hipocalcemia grave secundaria a denosumab. Med Clin (Barc) 2012. doi: 10.1016/j.medcli.2012.01.010

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:
http://www20.gencat.cat

Brivudina (Brinix®, Nervinex®, Nervol®): risc d'interacció mortal en combinació amb 5-fluoropirimidines, recordatori de les contraindicacions d'ús

En una nota informativa de juny passat, l'AEMPS recordava que l'administració de brivudina està contraindicada en pacients immunodeprimits i en aquells que rebin quimioteràpia antineoplàstica, especialment del grup de les 5-fluoropirimidines. La brivudina està indicada en el tractament precoç de l'herpes zòster agut en adults immunocompetents.

L'administració concomitant de brivudina i les 5-fluoropirimidines, especialment el 5-fluorouracil i els seus profàrmacs (capecitabina, floxuridina i tegafur) i la combinació de medicaments que continguin aquests principis actius o d'altres 5-fluoropirimidines com la flucitosina s'associa a un risc d'interacció potencialment mortal. Malgrat que aquesta interacció és ben coneguda i consta a la fitxa tècnica i al prospecte dels medicaments que contenen brivudina, recentment s'ha notificat al Centre Andalús de Farmacovigilància un cas mortal d'un pacient que va rebre 5-fluorouracil tres dies després d'acabar el tractament amb brivudina per a un herpes zòster. Després de revisar les notificacions de sospites de reaccions adverses a Espanya i a Europa, s'han identificat 29 casos de pacients que van rebre brivudina i alguna 5-fuoropirimidina de manera concomitant, 23 dels quals van resultar mortals. L'AEMPS en recorda les contraindicacions i les precaucions d'ús:

- L'administració de brivudina està contraindicada en pacients que reben 5-fluoropirimidines.
- Cal separar un interval mínim de 4 setmanes entre la finalització del tractament amb brivudina i l'inici d'una 5-fluoropirimidina. Cal fer monitoratge de l'enzim dihidropirimidina deshidrogenasa en pacients que han rebut brivudina i hagin d'iniciar tractament amb una 5-fluoropirimidina.
- En cas que s'administri brivudina amb una fluoropirimidina cal interrompre el tractament, hospitalitzar el pacient, prevenir les infeccions sistèmiques i la deshidratació. La toxicitat més freqüent són nàusees, vòmits, diarrea i depressió de la medul·la òssia.

Trobareu més informació a:
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_07-2012.pdf

EMLA® crema (lidocaïna i prilocaïna) i risc de metahemoglobinèmia

El 15 de juny passat l'AEMPS va alertar del risc de metahemoglobinèmia associat a l'ús d'EMLA® crema, una crema anestèsica d'ús tòpic, aplicada en superfícies extenses de la pell. Al Sistema Espanyol de Farmacovigilància s'han notificat 11 casos de metahemoglobinèmia en pacients que es van aplicar EMLA® crema en zones extenses de la pell, nou dels quals abans d'una sessió de fotodepilació.

Atesa la gravetat dels casos i l'ús freqüent al nostre medi dels anestèsics locals en la fotodepilació, l'AEMPS recorda que EMLA® crema és un medicament de prescripció amb recepta mèdica, que en ocasions en la fotodepilació s'aplica mitjançant un embenat oclusiu i això n'augmenta l'absorció sistèmica i el risc de metahemoglobinèmia, i cal evitar-ne l'ús concomitant amb medicaments que puguin augmentar els nivells de metahemoglobina (sulfonamides, antimicrobians, nitrits....). Cal que els professionals sanitaris informin als pacients perquè segueixin les recomanacions d'ús.

Trobareu més informació a:
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®): noves condicions i restriccions d'ús

La trimetazidina està indicada en el tractament simptomàtic adjuvant de l'angina de pit i en el tractament simptomàtic adjuvant del vertigen i dels acúfens. El passat 25 de juny l'AEMPS va informar sobre els resultats de l'avaluació per part del Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA de la relació benefici-risc de la trimetazidina i de les noves condicions d'ús. Aquesta revisió ha estat motivada per l'aparició de reaccions adverses neurològiques com són el parkinsonisme, la síndrome de les cames inquietes, tremolors i inestabilitat de la marxa que en general desapareixen uns mesos després de la retirada del medicament. El CHMP considera que la relació benefici-risc de la trimetazidina en el tractament del vertigen i dels acúfens és desfavorable.

D'acord amb aquesta avaluació, l'AEMPS recomana que no s'empri trimetazidina per al tractament del vertigen o dels acúfens, l'ús en la profilaxi de l'angina de pit ha de ser com a adjuvant a d'altres tractaments de primera línia quan el pacient no estigui ben controlat o no els toleri, no s'ha de donar en pacients amb malaltia de Parkinson, parkinsonisme, tremolor, síndrome de les cames inquietes i altres alteracions del moviment, ni tampoc en cas d'insuficiència renal greu. Cal valorar altres alternatives de tractament en els pacients que ja rebien trimetazidina i suspendre el tractament en cas que aparegui un trastorn del moviment.

Trobareu més informació a:
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_11-2012.pdf

Què cal notificar

L'objectiu principal del Programa de Targeta Groga és la identificació de reaccions adverses prèviament desconegudes. No obstant això, la notificació espontània també és útil per a caracteritzar millor problemes de seguretat dels medicaments, tot i que siguin reaccions ja descrites. Per això és convenient notificar qualsevol efecte indesitjat però és essencial que es notifiquin els següents:

- Totes les sospites de **reaccions desconegudes o inesperades.**
- Totes les sospites de **reaccions greus o mortals**, les que **requereixin ingrés hospitalari o allarguin l'estada hospitalària**, les que tinguin **efectes irreversibles**, i les que siguin **malformacions congènites.**
- Totes les sospites de reaccions en pacients tractats amb **fàrmacs de recent introducció** en terapèutica, identificats amb el triangle groc, com els inclosos en el quadre adjunt.

Fàrmacs comercialitzats a Espanya en els darrers anys

agomelatina (Thimanax®, Valdoxan®) – antidepressiu melatoninèrgic i antagonista de 5-HT_{2c}

aliskirèn (Rasilez®, Rasilez HTC®, Riprazo®) – antihipertensiu inhibidor de la renina

anesapina (Sycrest®) – antipsicòtic antagonista dels receptors D2 i 5-HT_{2A}

apixaban (Eliquis®) – antitrombòtic inhibidor reversible del factor Xa

azacitidina (Vidaza®) – antineoplàstic anàleg de la pirimidina per a la leucèmia

bazedoxifè (Conbriza®) – modulador selectiu dels receptors estrogènics per a l'osteoporosi postmenopàusica

belimumab (Benlysta®) – anticòs monoclonal humà, immunosupressor selectiu per al tractament del lupus eritematós sistèmic

bendamustina (Levact®) – antineoplàstic alquilant per a la leucèmia limfocítica crònica

bilastina (Bilaxten®, Ibis®, Obalix®) – antihistamínic per al tractament de la rinoconjuntivitis al·lèrgica i la urticària

boceprevir (Victrelis®) – antivíric inhibidor de la proteasa per a l'hepatitis C

canakinumab (Ilaris®) – inhibidor de la interleucina per als síndromes associats a les criopirines (CAPS)

ciclesonida (Alvesco®) – corticoide inhalat per al tractament de l'asma

cilostazol (Equistol®, Pletal®) – antitrombòtic antiagregant plaquetari per al tractament de la claudicació intermitent

colesevelam (Cholestagel®) – hipolipemiant per al tractament de la hipercolesterolèmia primària

dabigatran (Pradaxa®) – anticoagulant oral inhibidor de la trombina per a la profilaxi d'episodis tromboembòlics

denosumab (Prolia®) – anticòs monoclonal humà per al tractament de l'osteoporosi postmenopàusica

dronedarona (Multaq®) – antiarítmic per a la fibril·lació auricular

eltrombopag (Revolade®) – antihemorràgic per al tractament de la púrpura trombopènica idiopàtica (PTI)

eslicarbazepina (Zebinix®) – antiepilèptic per al tractament adjuvant de les convulsions

exenatida (Byetta®) – antidiabètic agonista del DLP1 per a la diabetis tipus II

febuxostat (Adenuric®) – antigotós inhibidor de la producció d'àcid úric

fingolimod (Gilenya®) – immunosupressor selectiu per al tractament de l'esclerosi múltiple recurrent-remitent

gefitinib (Iressa®) – antineoplàstic per al càncer de pulmó no microcític

golimumab (Simponi®) – anticòs anti TNF alfa per a l'artritis reumatoide

indacaterol (Onbrez®, Oslif®) – agonista beta2 adrenèrgic de llarga durada per a l'MPOC

lacosamida (Vimpat®) – antiepilèptic

laropiprant (Tredaptive®) – antagonista de prostanglandines en combinació amb àcid nicotínic per al tractament de les dislipèmies

linagliptina (Trajenta®) – hipoglucemiant inhibidor de la DPP-4 per a la diabetis

liraglutida (Victoza®) – antidiabètic anàleg de la GLP1 per a la diabetis tipus II

pitavastatina (Alipza®, Livazo®) – estatina per al tractament de la hipercolesterolèmia

prasugrel (Efient®) – antiagregant plaquetari per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics

ranolazina (Ranexa®) – antianginós per al tractament de segona línia de l'angina estable

retigabina (Trobalt®) – antiepilèptic

rivaroxaban (Xarelto®) – antitrombòtic inhibidor selectiu del factor Xa per a la prevenció de la MTEV

roflumilast (Daxas®, Libertek®) – antiinflamatori inhibidor de la PDE4 per al tractament de l'MPOC

saxagliptina (Onglyza®) – hipoglucemiant inhibidor de la DPP-4 per a la diabetis

silodosina (Silodyx®, Urorec®) – adrenèrgic alfa antagonista per a la hipertròfia prostàtica

sitagliptina (Efficib®, Januvia®) – hipoglucemiant inhibidor de la DPP-4 per a la diabetis

tolvaptan (Samsca®) – antagonista de la vasopresina per al tractament de la hiponatrèmia secundària a SIADH

tapentadol (Palexia®) – analgèsic opiaci per al tractament del dolor

telaprevir (Incivo®) – antiviral inhibidor de la proteasa per a l'hepatitis C

ticagrelor (Brilique®, Possia®) – antiagregant plaquetari antagonista de l'ADP per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics

vildagliptina (Galvus®) – hipoglucemiant inhibidor de la DPP-4 per a la diabetis

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Carles Constante.

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

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

http://medicaments.gencat.cat