



REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

BOLETÍN INFORMATIVO

DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Volumen 11 / N° 1 / Abril 2004

Resultados del Programa de Notificación Espontánea en la Comunidad de Madrid, año 2003 (1 de diciembre de 2002 a 30 de noviembre de 2003)

1

Índice

1. Resultados del Programa de Notificación Espontánea en la Comunidad de Madrid, año 2003.

2. Noticias sobre seguridad de medicamentos

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

2.2. 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)

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

Notificaciones Recibidas

■ Notificaciones procedentes de Tarjetas Amarillas

El Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid ha recibido 532 notificaciones de casos individuales de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) procedentes de profesionales sanitarios. Se han anulado 11 por ser casos duplicados (enviados por más de un profesional sanitario) y 11 (2,1%) por falta de la información mínima para poder ser evaluadas y cargadas en FEDRA. Se ha producido un incremento del 4 % respecto al número de notificaciones recibidas en el mismo periodo del año anterior.

La frecuencia de notificación mediante Tarjeta Amarilla (TA) del año 2003 es de 10,75 notificaciones por 100.000 habitantes, la mayor alcanzada desde el inicio del Programa de Notificación Espontánea en la Comunidad de Madrid. Las áreas sanitarias 9 y 10 son las que presentan mayor frecuencia de notificación por 100.000 habitantes en el año 2003. Excepto las áreas 3 y 5 (cajas rojas en la figura 1), el resto han presentado una frecuencia de notificación por encima de la media de su frecuencia anual de notificación del periodo 1993-2003 (cajas amarillas en la figura 1).

El 85% de las notificaciones proceden del medio extrahospitalario. Durante el periodo incluido en la memoria los profesionales con ejercicio privado y los que trabajan en las áreas 9 y 11 son responsables del 57% de las notificaciones recibidas desde este medio.

Se han recibido 80 tarjetas amarillas desde el ámbito hospitalario, que supone el 15,4 % de las tarjetas amarillas recibidas, un 41% menos que durante el año 2002. Las áreas sanitarias 10, 8 y 5 son responsables del 56% de las notificaciones de origen hospitalario en la Comunidad de Madrid.

Durante el año 2003 han colaborado con el Programa 317 profesionales sanitarios. El 74% de los notificadores han comunicado 1 notificación y el resto al menos dos. El 45% de los notificadores ya habían notificado previamente y son responsables de 306 (57,5%) notificaciones, 273 procedentes

del medio extrahospitalario y 33 del intrahospitalario. Los 174 notificadores nuevos han comunicado 226 (42,5%) notificaciones, 179 (79,2%) procedentes del medio extrahospitalario y 47 (20,8%) del intrahospitalario. Los profesionales con ejercicio privado han enviado 95 notificaciones, 44 procedentes de oficinas de farmacia.

■ Sospechas de RAM enviadas por la industria farmacéutica

Desde el 20 de julio de 2002 el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid recibe, evalúa y carga en FEDRA las sospechas de reacciones adversas enviadas por los laboratorios farmacéuticos. Los titulares de autorización de comercialización de medicamentos tienen obligación de notificar, en un plazo inferior a 15 días desde su conocimiento, al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, las sospechas de RAM graves ocurridas en esta Comunidad que les comunican los profesionales sanitarios, las que conocen a través de estudios postautorización observacionales y los casos publicados en revistas científicas. Las no graves se notifican en forma de listados en los informes periódicos de seguridad de las especialidades farmacéuticas, que deben ser enviados a la Agencia Española del Medicamento en los plazos que establece la ley.

Previamente estas notificaciones graves eran recibidas, evaluadas y cargadas en FEDRA por la Subdirección General de Seguridad de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento, que en el momento actual sigue haciéndolo para las sospechas de RAM con fármacos comercializados ocurridos en el seno de un ensayo clínico o durante el uso compasivo de un medicamento (fuera de indicación aprobada previo consentimiento informado del paciente).

Durante el año 2003 se han recibido las siguientes sospechas de RAM procedentes de la industria farmacéutica:

- **notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas de profesionales sanitarios:** 154 notificaciones iniciales y 82 comunicaciones con información adicional sobre una notificación inicial. De ellas se han anulado 40: por

Dirigir la correspondencia a

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios

P.º Recoletos, 14 - 2ª Planta - 28001 MADRID
Tfno. 91 426 92 31/17 - Fax 91 426 92 18
Correo Electrónico cfv.cm@salud.madrid.org
<http://www.madrid.org/sanidad/medicamentos>

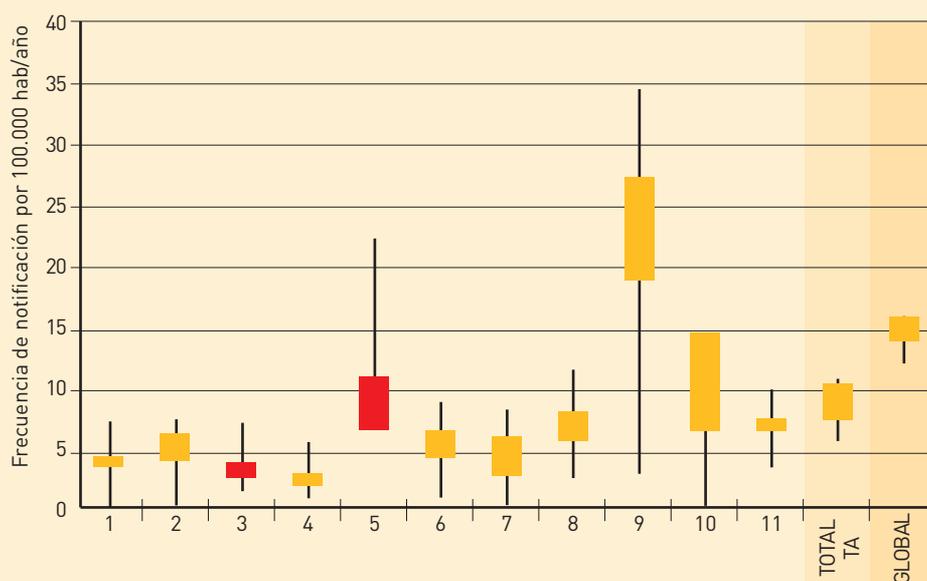
Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil-López Oliva. Carmen Ibáñez Ruiz

Figura 1.
Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos desde el inicio del Programa en la Comunidad de Madrid, 1993-2003.

Las líneas oscilan entre la mínima y máxima frecuencia anual de notificación en los últimos 11 años. Las cajas indican la diferencia entre la media de la frecuencia anual de notificación del área sanitaria y la frecuencia de notificación de 2003; en amarillo la frecuencia en el 2003 supera a la media del área, en rojo es inferior a la media. TOTAL TA corresponde a la evolución de la notificación espontánea mediante Tarjeta Amarilla, incluidas las procedentes del ejercicio privado. GLOBAL corresponde a notificación en el año 2003 recibida a través de tarjeta amarilla, notificación a través de los titulares de autorización de comercialización y casos procedentes de revisión bibliográfica



duplicidad 14, por falta de información 13 (8,4%; porcentaje de anulación significativamente diferente del 2,1% correspondiente a tarjeta amarilla), por proceder de ensayos clínicos 6, por corresponder a un uso compasivo 1, por ser una exposición en embarazadas sin información sobre el efecto en el feto 3; por no haber ocurrido en Madrid 2 y porque el notificador no era un profesional sanitario 1.

- **revisiones bibliográficas:** 115 casos y 17 comunicaciones con información adicional. Se han anulado 63: por estar ya cargadas en FEDRA 39, falta de información 1 (0,9%), ensayos clínicos 4, no haberse producido en la Comunidad de Madrid 8, [seis estaban además duplicadas], no ser una reacción adversa 1, uso compasivo 10.
- **notificaciones procedentes de estudios post-autorización:** 73 notificaciones y otras 43 con información adicional. Se han anulado 15: por ser de ensayos clínicos 7, falta de información 5 (6,8%), duplicidad 2, no haberse producido en la Comunidad de Madrid 1.

La frecuencia de notificación global, una vez que se suma la procedente de los titulares de autorización de comercialización a la notificación directa al Centro de los profesionales sanitarios, es de 16 por 100.000 habitantes, tal y como aparece reflejado en la Figura 1.

Notificaciones cargadas en FEDRA

En el periodo comprendido en la memoria el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid ha cargado en FEDRA 659 notificaciones de sospechas de RAM, un 20% más que las cargadas en el periodo comprendido en la memoria del 2002. En estas notificaciones se registran 1.300 reacciones adversas asociadas a

1.095 fármacos considerados sospechosos de haber causado la reacción, de ellos 67 constan como sospechosos de producirla en interacción con otro medicamento, conformando 2.186 asociaciones de reacción-fármaco sospechoso.

En el periodo analizado se han detectado 7 notificaciones que han sido comunicadas mediante tarjeta amarilla al Centro y a los titulares de autorización de comercialización. La comunicación directa al Centro mediante tarjeta amarilla supone el 63% de todas las notificaciones cargadas, 73 (17,6%) de estas notificaciones proceden del medio hospitalario. Las notificaciones comunicadas por los titulares de autorización de comercialización procedentes de notificación espontánea se han realizado fundamentalmente desde el medio hospitalario, un 67,5% de las 123 notificaciones cargadas, tal y como aparece recogido en la Tabla 1.

De las 268 notificaciones cargadas en FEDRA de origen hospitalario sólo 73(27%) han sido comunicadas directamente al Centro, el resto han sido comunicadas por los profesionales sanitarios a través de la industria farmacéutica o han sido publicadas sin notificarlas previamente.

Calidad de la información

El indicador de calidad utilizado es el propuesto por el grupo de trabajo del Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia, se basa en la validez de la información para la generación de señales, la presencia de información mínima para poder introducir un caso en FEDRA y la posibilidad de evaluar el criterio a partir de la información que un usuario puede recuperar de FEDRA. Por lo tanto no evalúa la calidad de las notificaciones anuladas o no incorporadas a FEDRA por carecer de la información mínima, que aparece descrita en el punto anterior.

Los criterios seleccionados son:

- Información en la notificación del sexo del paciente.
- Información de la edad del paciente.
- Información del desenlace de la reacción adversa.
- Información de la dosis administrada al menos en uno de los medicamentos sospechosos de producir la reacción adversa.
- Información del motivo de la prescripción al menos en uno de los medicamentos sospechosos de producir la reacción adversa.

Tabla 1.

Clasificación de las notificaciones cargadas en FEDRA, según el tipo y procedencia, durante el año 2003.

Tipo	Intrahospitalarias N (% fila)	TOTAL N (% columna)
TA	73 (17,6)	415 (62,9)
TAC	83 (67,5)	123 (18,7)
Publicación	49 (94,2)	52 (7,9)
Estudio	63 (91,3)	69 (10,5)
TOTAL (%fila)	268 (40,7)	659

TA: Tarjeta amarilla, incluidas las notificaciones que se han comunicado directamente al Centro o al Centro y al TAC. TAC: Notificación espontánea a través del titular de autorización de comercialización, excluidas las que se han recibido simultáneamente por TA y TAC.

Tabla 2.

Indicadores de calidad de información, según procedencia, para las notificaciones cargadas en FEDRA en el 2003.

PROCEDENCIA	Motivo Prescrip N (%)	Dosis N (%)	Edad N (%)	Sexo N (%)	Sec Temp. N (%)	Desenlace N (%)	GLOBAL N (%)
Intrahospitalarias							
TA	70 (95,9)	60 (82,2)	71 (97,3)	71(97,3)	70(95,9)	70 (95,9)	53 (72,6)\$
TAC	77 (92,8)	54 (65,1)	66 (79,5)	81 (97,6)	79 (95,2)	76 (91,6)	38 (45,8)\$
Estudio	62 (98,4)	36 (57,1)	59 (93,7)	56 (88,9)	61 (96,8)	57 (90,5)	29(46,0)
Publicación	48 (98,0)	20 (40,8)	49 (100)	48 (98)	49 (100)	41 (83,7)	15 (30,6)
TOTAL	257 (95,9)	170 (63,4)	245 (91,4)	256 (95,5)	259 (96,6)	244 (91,0)	135 (50,4)*
Extrahospitalarias							
TA	318 (95,2)	290 (86,8)	327 (97,9)	334 (100)	334 (100)	294 (88,0)	245 (73,3)
TAC	30 (96,8)	26 (83,9)	28 (90,3)	31 (100)	30 (96,8)	27 (87,1)	20 (64, 5)
Estudio	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
Publicación	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
TOTAL	358 (95,5)	326 (86,9)	364 (97,1)	375 (100)	374 (99,7)	331 (88,3)	274 (73,1)*

TA: Tarjeta amarilla, incluidas las notificaciones que se han comunicado directamente al Centro o al Centro y al TAC. TAC: Notificación a través del titular de autorización de comercialización, excluidas las que se han recibido simultáneamente por TA y TAC. * y \$ test de χ^2 $p < 0,005$.

- Secuencia temporal entre el inicio de la administración de al menos uno de los fármacos sospechosos y la reacción, conocida y compatible con una sospecha de reacción adversa.
- Criterio Global: Notificaciones que cumplen todos los criterios anteriores.

El 63,4% de las 643 notificaciones cargadas en el año 2003 cumplen los 6 criterios de calidad frente al 64% del total de 12.205 notificaciones cargadas en FEDRA en los años 2000-2001 y frente al 67,5% de las 548 notificaciones cargadas en el año 2002 desde el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.

La calidad global de la información es inferior en las notificaciones intrahospitalarias respecto a las extrahospitalarias y dentro de las que son de origen intrahospitalario, las que envía la industria farmacéutica tienen menor calidad que las que recibe directamente el Centro de Farmacovigilancia (Tabla 2).

Calidad (relevancia) de las notificaciones

El objetivo de los programas de notificación espontánea de sospechas de RAM es la detección, lo más precozmente posible, de señales o indicios de problemas de seguridad no detectados o no bien cuantificados durante el desarrollo clínico del medicamento antes de su comercialización, sobre todo si son reacciones adversas graves. Este es el motivo del especial énfasis que se hace en la notificación de las reacciones adversas graves, de las que no aparecen en la ficha técnica del producto y de las que implican a medicamentos nuevos. El grupo de trabajo del Comité Técnico de Farmacovigilancia ha propuesto estos indicadores como criterios de calidad de las notificaciones cargadas en FEDRA.

El 77,7% de las notificaciones cargadas en FEDRA desde el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid cumplen alguno de los criterios de relevancia. Son relevantes 255 notificaciones intrahospitalarias y 241 notificaciones extrahospitalarias. De las 255 notificaciones rele-

vantes comunicadas desde un hospital de la Comunidad de Madrid, sólo 62 (24%) han sido notificadas directamente al Centro de Farmacovigilancia, mientras la comunicación directa al Centro supone el 86% de las 241 notificaciones extrahospitalarias relevantes (Tabla 3).

Conclusión

Se ha producido un importante incremento en el número de notificaciones recibidas, evaluadas y cargadas desde el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid en el año 2003, debido fundamentalmente a las notificaciones procedentes de la industria farmacéutica, lo que no necesariamente indica una mayor presencia de notificaciones en FEDRA ocurridas en Madrid, ya que antes se evaluaban y cargaban desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Este incremento se detecta también en notificación mediante Tarjeta Amarilla, a pesar de la importante reducción de las tarjetas amarillas procedentes de hospitales.

La calidad de información de las notificaciones enviadas por la industria farmacéutica es baja lo que tiene especial trascendencia ya que suponen un importante porcentaje de las notificaciones relevantes comunicadas en la Comunidad de Madrid.

Se hace necesario recordar a los profesionales sanitarios que si deciden comunicar las sospechas de RAM a la industria farmacéutica en vez de al Centro de Farmacovigilancia, la información adicional necesaria para evaluar correctamente el caso les será solicitada por los responsables de farmacovigilancia del laboratorio y no por los técnicos del Centro (al que no se le transmite la identidad del notificador), ya que el Real Decreto de Farmacovigilancia y la normativa internacional les obliga a realizar un seguimiento adecuado de cada caso. Si consideran inapropiado facilitarles parte de la información sería quizá aconsejable que notificaran al Centro, ya que las RAM graves que se incorporan a FEDRA les son enviadas a los titulares de autorización de comercialización de la especialidad farmacéutica sospechosa de haberla producido, por lo que de igual modo tendrán conocimiento del caso.

Tabla 3.

Indicadores de calidad (relevancia), según procedencia, para las notificaciones cargadas en FEDRA en el 2003.

PROCEDENCIA	Graves N (%)	Poco o nada conocidas N (%)	Fármaco nuevo N (%)	Relevancia N (%)
Intrahospitalarias				
TA	54 (74,0)	18 (24,6)	28 (38,4)	62 (85,0)
TAC	79 (95,2)	26 (31,3)	47 (56,6)	82 (98,8)
Estudio	63 (100)	15 (23,8)	24 (38,1)	63 (100)
Publicación	47 (95,9)	13 (26,5)	14 (28,6)	48 (98,0)
TOTAL	243 (90,7)	72 (26,9)	113 (42,2)	255 (95,1)
Extrahospitalarias				
TA	132 (38,9)	92 (27,1)	74 (21,8)	207 (61,1)
TAC	28 (90,3)	15 (48,4)	8 (25,8)	29 (93,5)
Estudio	3 (100)	1 (33,3)	1 (33,3)	3 (100)
Publicación	2 (100)	0	0	2 (100)
TOTAL	165 (44,0)	108 (28,8)	83 (22,1)	241 (64,3)

TA: Tarjeta amarilla, incluidas las notificaciones que se han comunicado directamente al Centro o al Centro y al TAC. TAC: Notificación a través del titular de autorización de comercialización, excluidas las que se han recibido simultáneamente por TA y TAC.

DEFINICIONES

Alerta o Señal: Información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring).

Farmacovigilancia: Actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados (Real Decreto de Farmacovigilancia 711/2002 BOE 19/06/02)

FEDRA: Base de datos de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Ficha Técnica: Ficha normalizada en la que se recoge la información científica esencial sobre la especialidad farmacéutica a que se refiere, para su difusión a los profesionales sanitarios por el titular de la autorización de comercialización. Corresponde al "resumen de las características del producto" aprobado por las Autoridades Sanitarias competentes que hayan expedido la autorización de comercialización (La Agencia Europea para medicamentos de registro centralizado o las Autoridades de un Estado Miembro de la Unión Europea para medicamentos de reconocimiento mutuo y la Agencia Española del Medicamento para el resto de los casos). Disponibles en <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>

Medicamento de reciente comercialización: Todo medicamento que se encuentre en sus primeros cinco años de comercialización.

Notificación: Comunicación de una sospecha de reacción adversa a un medicamento a una unidad de farmacovigilancia, mediante formulario de recogida de reacción adversa (La tarjeta amarilla o el formulario de la industria farmacéutica). Debe contener una información mínima para ser considerada válida: un notificador identificable (nombre, dirección y profesión), un paciente identificable (nombre y/o iniciales y/o edad y/o n.º historia clínica y/o sexo y/o fecha de nacimiento), uno o varios fármacos identificados, una o varias reacciones adversas. Además es importante conocer la fecha de inicio de la reacción adversa. Esta información mínima permite la generación de señales, pero es insuficiente para su evaluación. Los procedimientos para estimular la notificación entre los profesionales sanitarios deben hacer especial énfasis en la notificación de reacciones adversas inesperadas o graves y en aquellas que involucran a fármacos de reciente comercialización (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia).

Reacción adversa a medicamento: Reacción nociva y no intencionada que se produce a las dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica (Real Decreto 2000/1995, BOE 12/01/96).

Reacción adversa grave según criterio de la Unión Europea: Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija hospitalización o prolongue la ya existente, ocasione discapacidad o invalidez persistente o significativa o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. Se utilizará el criterio médico para decidir si una reacción adversa es grave en otras situaciones (Directiva 2000/38/CE de 5/6/2000).

Reacción adversa inesperada: Es la reacción adversa que no se menciona en la ficha técnica (Real Decreto 2000/1995, BOE 12/01/96).

Sistema de Notificación Espontánea: Método de farmacovigilancia, basado en la comunicación, recogida y evaluación de notificaciones realizadas por un profesional sanitario, de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, dependencia a fármacos, abuso y mal uso de los medicamentos.

Noticias sobre seguridad de medicamentos

2

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 Study"⁷ 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