

Fundación FEMEBA

GAPURMED Región Provincia de Buenos Aires

Indice

Tegaserod: Retiro del mercado. EE.UU. y Canadá. Restricciones en Brasil

Pergolida (Permax): Retiro del mercado por riesgo de valvulopatías. EE.UU. y Argentina.

Anticonceptivos de tercera generación, desogestrel: Public Citizen solicita su prohibición

Antipsicóticos Atípicos Usos para Indicaciones No Contempladas en la Etiqueta: insuficiente Evidencia de Respaldo

Tegaserod: Retiro del mercado. EE.UU. y Canadá. Restricciones en Brasil

La FDA notificó a los profesionales de salud que Novartis ha acordado discontinuar la comercialización de tegaserod (Zelnorm) utilizado para el tratamiento a corto plazo del síndrome de intestino irritable (SII)[1]. La medida se toma luego que la FDA realizara un análisis de seguridad de los datos provenientes de 29 ensayos clínicos que incluyeron a aproximadamente 18.000 pacientes (11.614 tratados con tegaserod y 7.031 tratados con placebo). En el análisis se identificó un exceso del número de eventos cardiovasculares graves incluyendo angina, ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares (ACV) en pacientes que tomaban tegaserod comparado con placebo. El número de pacientes que sufrieron algunos de estos trastornos fue bajo pero fue muy superior comparado con aquellos que tomaban placebo. Trece pacientes que tomaban tegaserod (0,1%) tuvieron un evento cardiovascular grave y con peligro de muerte, entre ellos cuatro tuvieron un ataque cardíaco (uno falleció), seis tuvieron dolor torácico grave y tres tuvieron un ACV. Solo uno de los pacientes que tomaron placebo

(0,01%) tuvo síntomas que sugerían el comienzo de un ACV [1].

De acuerdo a la nota de prensa del laboratorio Novartis, tegaserod (Zelnorm/Zelmac) estaba para el tratamiento a corto plazo de mujeres con SII en más de 50 países incluyendo Australia, Suiza, Canadá, EE.UU., México, China, Brasil, Colombia, Guatemala y Argentina. Fue aprobado para hombres y mujeres menores de 65 años con constipación crónica idiopática en más de 20 países incluyendo Canadá, EE.UU. y México.[2]

Al conocerse el anuncio del retiro, Public Citizen, difundió una nota de prensa señalando que en el año 2001 habían advertido a la FDA que no lo aprobara, debido a su eficacia marginal y la información insuficiente de su perfil de seguridad [3]. Posteriormente recomendó a los consumidores que no lo tomaran hasta el año 2010, hasta tanto se dispusiera de suficiente información de seguridad y señalaron que tegaserod podría ser un medicamento peligroso, de eficacia mínima para el

tratamiento de una enfermedad que no pone en peligro la vida de la paciente [4].

La agencia reguladora canadiense, Health Canada, anunció también el retiro del producto [5].

Para aquellos pacientes con pocas opciones de tratamiento y en quienes los beneficios pueden superar a los riesgos, se creará un programa especial.

La situación en Europa

La autorización de comercialización del tegaserod había sido inicialmente rechazada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la agencia europea, EMEA, en diciembre de 2005. [6]

Posteriormente, luego del pedido del laboratorio Novartis y en base a la revisión de documentación adicional, se toma la decisión definitiva de rechazo en marzo 2006, dado que el CHMP opinó que los beneficios de tegaserod no superan a sus riesgos y a su vez reitero su preocupación de que los resultados de los estudios remitidos no se traducirían en un beneficio real para los pacientes en el ámbito estándar de atención médica. [7]

Dentro de Europa solo se comercializa en Suiza, país no comunitario, cuya agencia de medicamentos Swissmedic (Institut suisse des produits thérapeutiques), difundió un comunicado señalando que a diferencia de los Estados Unidos, su uso en Suiza está restringido solo en mujeres.[8]

En virtud de lo resuelto por la FDA, Swissmedic recomienda a profesionales de salud y consumidores que [8]:

- Los pacientes que se están tratando con tegaserod y que presentan factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares, deben suspenderlo y realizar una consulta con su médico
- Las mujeres de hasta 55 años, sin factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden continuar el tratamiento con tegaserod (Zelmac®), si tienen buena respuesta terapéutica.

- No se recomienda el comienzo de nuevos tratamientos hasta que finalicen las evaluaciones en curso y se disponga mayor información

En América latina

Hasta el momento la única agencia que ha realizado una comunicación es Agencia Brasileña de Vigilancia Sanitaria (ANVISA).[9]

En respuesta a la solicitud de Novartis a y en base a la revisión de la información presentada, el 3 de abril de 2007 la ANVISA resolvió mantener la autorización para comercializar y utilizar tegaserod (Zelmac®) en Brasil, con algunas restricciones. Se restringe su uso para las "mujeres con diagnóstico de síndrome de intestino irritable, menores de 55 años, sin factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares conocidos sabidos para ellos", aunque la indicación terapéutica fue aprobada en el Brasil. Novartis debe cambiar la información del etiquetado para informar de los riesgos y de las restricciones

En su comunicado la Anvisa realiza las mismas recomendaciones que la agencia suiza, destinada a profesionales de salud y consumidores.

La agencia reguladora de Colombia, Invima, sugirió a los fabricantes y expendedores de medicamentos cuyo principio activo es tegaserod (Zelmac, Tessid, Gasprid, Siir, Tegaserod, Regalen y Terod) abstenerse de comercializarlos mientras la Comisión Revisora se pronuncia sobre el tema.[10] Todo hace suponer que muchos países latinoamericanos, como Colombia, Guatemala y Argentina, mantienen conversaciones con el laboratorio productor y tomarían una decisión similar a la de Brasil.

Australia y Asia

La agencia reguladora australiana, (TGA); el 4 de abril decidió suspender la comercialización a nivel de usuario

Referencias:

1. FDA Public Health Advisory Tegaserod maleate (marketed as Zelnorm), 30 de marzo de 2007.

- Disponible en:
<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Zelnorm>
2. Novartis suspends US marketing and sales of Zelnorm(R) in response to request from FDA 30-Mar-2007 <http://www.novartis.com>
 3. Wolfe S. FDA Should Not Have Approved Tegaserod (Zelnorm); Public Citizen Warned of Dangers When Drug Was Considered in 2001, 30 de marzo de 2007. Disponible en:
<http://www.citizen.org/pressroom/release.cfm?ID=2408>
 4. No utilice Tegaserod (zelnorm), Worst Pills Best Pills 2004;10(6)46-47. Boletín Fármacos 2004; 7 (4). Disponible en:
<http://www.boletinfarmacos.org/092004/ADVERTENCIONES%20SOBRE%20MEDICAMENTOS.htm>
 5. Health Canada Endorsed Important Safety Information on Zelnorm (tegaserod hydrogen maleate), 30 de marzo de 2007. Disponible en:
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dqpsa/pdf/medeff/zelnorm_hpc-cps_2_e.pdf
 6. EMEA. Questions and answers on recommendation for refusal of marketing application for Zelnorm.. Doc.Ref. EMEA/CHMP/410435/2005. London, 15 December 2005
 7. EMEA. Questions and answers on recommendation for refusal of marketing application for Zelnorm. Doc.Ref. EMEA/CHMP/109088/2006. London, 23 March 2006.
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/10908806en.pdf>
 8. Swissmedic. Novartis retire du marché américain une préparation destinée au traitement du syndrome de l'intestin irritable.30 mars 2007.Disponible en:
http://www.swissmedic.ch/cgi/news/index.asp?lang=3&siteype=laie&news_id=5091
 9. ANVISA. Deliberação da Anvisa sobre medidas regulatórias a serem adotadas nesse momento no Brasil para o produto Zelmac® (tegaserode). Informe SNVS/Anvisa/GFARM nº 1, de 05 de abril de 2007
 10. Invima suspendería o condicionaría venta de fármaco para el colon El Tiempo (Colombia) Abril 16 de 2007
 11. Therapeutic Goods Administration. ZELMAC tegaserod 6mg tablet blister pack Medicine recall 4 April 2007
<http://www.tga.gov.au/recalls/2007/zelmact.htm>
- Kolata G, Hormones and Cancer: Assessing the Risks. NYT, December 26, 2006.

Pergolida (Permax): Retiro del mercado por riesgo de valvulopatías. EE.UU. y Argentina.

A petición de la FDA, el laboratorio fabricante de Pergolida (Permax), Valeant Pharmaceuticals, ha decidido el retiro voluntario de este producto del mercado.¹ La decisión se tomó en base a los estudios publicados en enero de este año en New England Journal of Medicine², cuyos resultados demostraron que algunos pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con pergolida tenían riesgo de graves lesiones valvulares cardíacas en comparación con los que no recibieron el medicamento. Es decir que pergolida no tiene ninguna ventaja respecto a otros tratamientos para el Parkinson.

Ya en los años 2003 y 2006 se había modificado el etiquetado del producto en EE.UU., que incluía una "advertencia de

recuadro negro" para alertar de estos riesgos. Los efectos sobre las válvulas cardíacas fueron también notificados por otras agencias reguladoras.³

El laboratorio Roemmers de Argentina remitió una nota "Querido Doctor" anunciando que también retiraba su producto Celance, que contiene pergolida.⁴

El retiro voluntario del mercado no se llevará a cabo de manera inmediata. Los laboratorios productores recomiendan la discontinuación progresiva del mismo y su reemplazo por la medicación antiparkinsoniana que el paciente y el médico consideren adecuada. El medicamento estará disponible durante algún tiempo para aquellos pacientes que sólo obtienen buenos resultados con pergolida. Esto dará tiempo a los profesionales de la

salud y a los pacientes para tomar decisiones acertadas respecto al tratamiento.^{2,4,5}

Referencias:

1. FDA Public Health Advisory Pergolide (marketed as Permax), 29 de marzo de 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Pergolide>
2. Agonistas dopaminérgicos: Riesgo de enfermedad valvular, Boletín Fármacos 2007;10(1). Disponible en: http://www.boletinfarmacos.org/012007/advertencias_sobre_medicamentos_precauciones.asp
3. Valvulopatías asociadas con pergolida (Cardiac valvulopathy with pergolide), Boletín Fármacos 2004;7(4). Disponible en: <http://www.boletinfarmacos.org/092004/ADVERTENCIAS%20SOBRE%20MEDICAMENTOS.htm>
4. Departamento médico Laboratorios Roemmers. Celance (Pergolide). Correo electrónico, 30 de marzo de 2007.
5. ANMAT

Anticonceptivos de tercera generación, desogestrel: Public Citizen solicita su prohibición

Public Citizen, un grupo de defensa del consumidor sin fines de lucro de EE.UU., solicitó a la FDA que prohíba los anticonceptivos (ACO) de tercera generación que contengan desogestrel debido a que duplican el riesgo de trombosis venosa.¹

"El uso de ACO de tercera generación no sólo conlleva un riesgo mayor de trombosis venosa, sino que duplica tal riesgo, y además no son mejores que otras píldoras en la prevención del embarazo", aseguró en una declaración preparada el Dr. Sidney Wolfe, director del Grupo de investigación para la salud de Public Citizen.²

"Y lo que es peor, la FDA sabe desde 1995 que estos anticonceptivos orales son más peligrosos, pero aún así ha permitido que sigan en el mercado durante 12 años", apuntó Wolfe.³

De hecho, las etiquetas de ACO de tercera generación contienen una advertencia sobre un riesgo mayor de trombosis venosa.

Los ACO de tercera generación fueron desarrolladas en la década de los 80 en un intento por crear un anticonceptivo oral que causara menos efectos secundarios que las versiones anteriores. En diciembre de 1995, tres estudios independientes concluyeron que las píldoras de tercera generación tenían casi el doble de probabilidades que las versiones de segunda generación de causar coágulos. Desde entonces, más estudios han

confirmado ese hallazgo, afirmó Public Citizen.²

Los ensayos clínicos han certificado 30 casos por cada 100.000 usuarias de anticonceptivos orales de tercera generación por año, comparado con 15 casos por cada 100.000 usuarias de anticonceptivos de segunda generación; y la pobre evidencia de los beneficios clínicos comparados con los de segunda generación.¹

En lugar de desogestrel, las píldoras anticonceptivas de segunda generación contienen norgestrel, levonorgestrel o noretisterona, explicó Public Citizen.²

"La FDA debe garantizar el bienestar y la seguridad de las mujeres en EE.UU. y prohibir los anticonceptivos orales de tercera generación que contengan desogestrel", enunciaba la petición de Public Citizen. "Las mujeres deberían discutir con sus médicos métodos anticonceptivos alternativos, como los anticonceptivos orales de segunda generación, y cómo cambiar de manera segura de un método anticonceptivo a otro".

Susan Cruzan, vocera de la FDA, declaró que la agencia "revisará cuidadosamente esa petición".^{2,3}

Además de la petición, Public Citizen ha iniciado una campaña en línea, que incluye un video en YouTube, para sensibilizar al público sobre la seguridad de las píldoras anticonceptivas.²

Los anticonceptivos orales de tercera generación que contienen desogestrel son:

- Desogestrel and Ethinyl Estradiol (Duramed/Barr and Watson Pharmaceuticals)
- Desogen (Organon)
- Mircette (Duramed/Barr)
- Velivet (Duramed)
- Apri-28 (Duramed/Barr)
- Kariva (Duramed/Barr)
- Ortho-Cept (Ortho-McNeil)
- Reclipsen (Watson)
- Cyclessa (Organon)

Según los datos del IMS, se estima que en EE.UU. en el último año (entre noviembre del 2005 y noviembre del 2006) se han hecho más de 7,5 millones de prescripciones de anticonceptivos orales. Retirando los anticonceptivos orales de tercera generación, se podría evitar que cientos de mujeres

jóvenes desarrollen trombosis venosa y discapacidad, en algunos casos fatales.¹

Nota de los editores: El informe completo con la solicitud de retiro: "Public Citizen. Petition to the FDA to Ban Third Generation Oral Contraceptives Containing Desogestrel due to Increased Risk of Venous Thrombosis (HRG Publication #1799) February 6, 2007" está disponible en:

<http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7503>

Referencias:

1. Public Citizen, Petitions FDA to Ban Third-Generation Birth Control Pills. Oral Contraceptives Containing Desogestrel Have Increased Risk of Blood Clots. Feb 6, 2007.
2. Preidt R, Someten petición para prohibir anticonceptivos que pueden causar coágulos, HispaniCare, 6 de febrero 2007.
3. Heavey S, Algunos anticonceptivos nuevos deben prohibirse, Reuters, 6 de febrero de 2007.

Antipsicóticos Atípicos Usos para Indicaciones No Contempladas en la Etiqueta: insuficiente Evidencia de Respaldo

Se reproduce el resumen ejecutivo del metaanálisis (**Efficacy and Comparative Effectiveness of Off- Label Use of Atypical Antipsychotics**) de la Agencia de Investigación y Calidad de Atención Médica (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)del Departamento de Salud y Servicios Humanos. PR Newswire 17 de enero 2007

Algunos de los más recientes medicamentos antipsicóticos aprobados para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar, están siendo recetados a millones de estadounidenses para la depresión, la demencia y otros trastornos psiquiátricos, sin evidencia sólida de que dichos usos no contemplados sean efectivos, según un nuevo análisis de la Agencia de Investigación y Calidad de Atención Médica (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)del Departamento de Salud y Servicios Humanos.

El estudio financiado con fondos federales sobre la efectividad comparativa de estos fármacos, llamados antipsicóticos atípicos, identificó el potencial de estos medicamentos para provocar graves efectos secundarios, en tanto señaló una "necesidad urgente" de más investigaciones sobre nuevos tratamientos

para la creciente población de pacientes con demencia que exhiben agitación intensa.

"Este informe enfatiza la importancia de comprender los riesgos y beneficios de distintos medicamentos", comentó la Dra. Carolyn M. Clancy, directora de AHRQ. "Es necesario tener cuidado con el uso no contemplado de los antipsicóticos atípicos, especialmente cuando se los utiliza en ancianos, y cuando la evidencia de efectividad no es buena.

Los antipsicóticos atípicos son medicamentos de segunda generación, diseñados para provocar menos complicaciones neurológicas que los antipsicóticos convencionales. Entre ellos se incluyen el aripiprazol (que se vende como Abilify), olanzapina (Zyprexa), quetiapina (Seroquel), risperidona (Risperdal)

y la ziprasidona (Geodon). Todas han sido aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) para el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar, y la risperidona ha sido también aprobada para tratar la irritabilidad en niños de 5 a 16 años que padecen autismo.

Ciertos estudios sugieren que los antipsicóticos atípicos pueden ayudar a los pacientes con enfermedades mentales para los cuales no existen alternativas aprobadas por la FDA. La risperidona y la quetiapina, por ejemplo, ayudan a ciertos pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo, cuando se las utiliza en conjunto con antidepresivos. La risperidona y la olanzapina mejoran los trastornos del sueño, la depresión y otros síntomas en hombres con trastornos de estrés posttraumático relacionados con experiencias de combate, cuando se las utiliza para aumentar la terapia con antidepresivos u otros medicamentos psicotrópicos.

En general, sin embargo, los investigadores descubrieron que gran parte de la evidencia científica para el uso no contemplado de antipsicóticos era de calidad insuficiente, ya que los estudios eran demasiado pequeños o carentes de rigor científico.

Los autores de la revisión que evaluaron los potenciales beneficios y riesgos de los medicamentos encontraron también evidencia sólida de que los antipsicóticos atípicos pueden aumentar las posibilidades de eventos adversos. Algunos de los fármacos aumentan los riesgos de accidente cerebrovascular, temblores, aumento significativo del peso, sedación y problemas gastrointestinales.

La nueva revisión fue producida por el programa Atención Médica Efectiva de AHRQ. Fue realizado por el Centro de Prácticas Basadas en Evidencias del Sur de California/RAND de la AHRQ. El centro examinó 84 estudios publicados sobre antipsicóticos atípicos, y resumió la evidencia sobre varias enfermedades:

* Demencia: Un análisis demostró un pequeño beneficio para la risperidona y el aripiprazol en el tratamiento de la agitación y

la psicosis. Otro sugirió que la olanzapina puede ayudar a tratar la psicosis. Pero un estudio clínico mayor, que exploró si la risperidona, la olanzapina y la quetiapina controlaban las alteraciones de la conducta en pacientes con Alzheimer, concluyó que los riesgos de eventos adversos equilibraban a los beneficios potenciales.

En general, los análisis identificaron riesgos potenciales tales como un pequeño aumento en el riesgo de muerte, y aumento de las posibilidades de accidente cerebrovascular, problemas neurológicos (como temblores o contracciones musculares) y aumento de peso.

* Depresión: Según la investigación, para los pacientes que no se benefician con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), el uso suplementario de antipsicóticos atípicos no fue beneficioso. Ningún estudio demostró que los fármacos proporcionen un beneficio claro para los pacientes con trastornos importantes de depresión con características psicóticas. La evidencia para depresión bipolar es contradictoria.

* Trastorno obsesivo-compulsivo: Los antipsicóticos atípicos ayudaron significativamente a los pacientes que no responden adecuadamente a la terapia con ISRS, según los estudios. En general, los pacientes que tomaron los fármacos tuvieron 2.7 veces más probabilidades de mejora que los pacientes a los que se administró placebo. Las posibilidades de beneficios fueron mejores para la risperidona y la quetiapina.

* Trastorno de estrés posttraumático: Los estudios en hombres con estrés posttraumático relacionado con experiencias de combate demostraron que la risperidona y la olanzapina, al ser utilizadas con antidepresivos y otros medicamentos psicotrópicos, mejoraban la calidad del sueño, la ansiedad y otros síntomas. Los estudios no fueron concluyentes con respecto a los beneficios para mujeres.

* Trastornos de personalidad: Para los pacientes con trastorno de personalidad "borderline", un estudio sugirió que la

olanzapina era más efectiva que el placebo, pero demostró escasos beneficios cuando se la utilizó para aumentar la terapia psicológica. No obstante, todos los estudios sobre olanzapina fueron demasiado pequeños, y los pacientes experimentaron un significativo aumento de peso. Otros dos pequeños estudios sugirieron que la risperidona puede ayudar a los pacientes con trastorno de personalidad esquizotípica, y que el aripiprazol puede ser beneficioso para pacientes con trastorno de personalidad borderline.

* Síndrome de Tourette: La risperidona es más efectiva que el placebo, según un pequeño cuerpo de investigaciones. Los beneficios de la ziprasidona son inciertos.

La prescripción para dolencias no contempladas en las indicaciones es una práctica habitual pero relativamente poco estudiada en la atención médica. Un estudio financiado por la AHRQ en 2001 concluyó que alrededor del 21 por ciento de los usos de medicamentos recetados fue para enfermedades no indicadas en la etiqueta. Los medicamentos cardiacos y los anticonvulsivos eran los fármacos más frecuentemente utilizados para indicaciones no contempladas. El estudio afirmó que la mayoría de los usos para indicaciones no contempladas se produce sin fundamento científico.

Folia Doc

Editores Responsables: Dr. Jorge R. Ochoa (Fundación FEMEBA) Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzo (Fundación FEMEBA)

Director: Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzo

Redacción y Coordinación: Dr. Martín Cañás, Prof. Dra Perla M. de Buschiazzo